

THÈSE

pour le Doctorat d'État en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1975

par

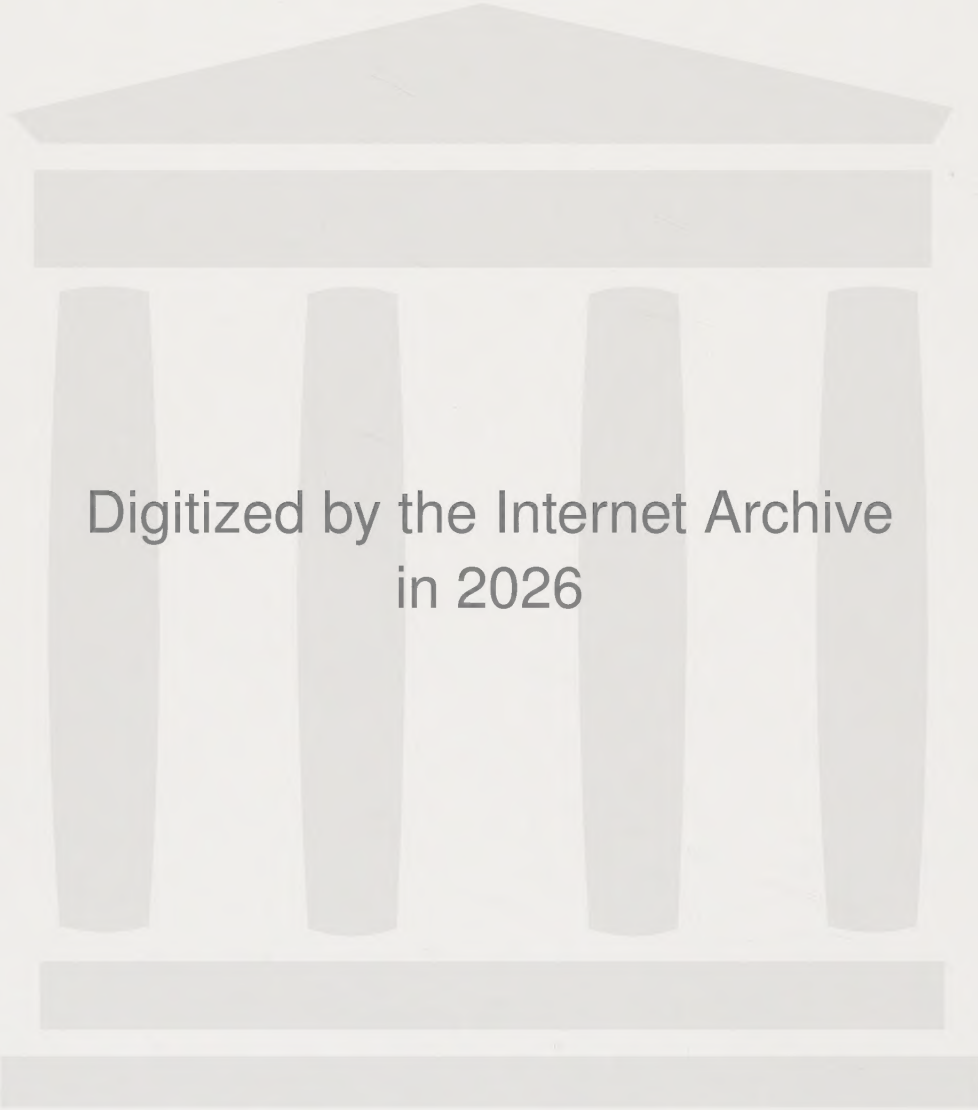
Caroline BARTHEZ-ESCOUBOUÉ

CONTRIBUTION A L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE
DES COUPLES STÉRILES

(à propos de 36 observations)

Travail du Laboratoire Central d'Immunologie

Membres du Jury	{	MM. J. POULHES	{	Président
		J. DUCOS		Assesseurs
		G. ESPAGNO		
		F. PONTONNIER		
		E. OHAYON		Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0027

STANDARD AND MATHS 1940
PARTIAL RE-ENTRY

1940-1941

THESE

1940-1941

1940-1941

1940-1941

1940-1941

1940-1941

1940-1941

1940-1941

1940-1941

1940-1941	1940-1941
1940-1941	1940-1941
1940-1941	1940-1941
1940-1941	1940-1941
1940-1941	1940-1941

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE
FACULTES DE MEDECINE

Année Universitaire 1974 - 1975

Thèse N° 375

T H E S E

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1975

par

CAROLINE BARTHEZ-ESCOUBOU

CONTRIBUTION A L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE
DES COUPLES STERILES
A PROPOS DE 36 OBSERVATIONS

Travail du Laboratoire Central d'Immunologie

JURY

MM. J. POULHES	Président
J. DUCOS	Assesseur
G. ESPAGNO	Assesseur
F. PONTONNIER	Assesseur
E. OHAYON	Suppléant



JE DEDIE CETTE THESE

A MES PARENTS

Avec toute ma reconnaissance pour leur
affection et leur dévouement sans limite

A MICHEL

A ANNE-SOPHIE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE NOTRE FAMILLE

A TOUS NOS AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. POULHES

Professeur de Clinique Chirurgicale et
Gynécologique
Chirurgien des hôpitaux

Vous avez bien voulu nous accepter parmi
vos élèves et nous confier ce travail. Qu'il nous
soit permis de vous en remercier ici publiquement
et de vous exprimer notre profonde reconnaissance
pour votre bienveillance et la qualité exceptionnelle
de votre enseignement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. DUCOS

Professeur d'Immunologie
Biologiste des hôpitaux
Directeur du Centre Régional de Transfusion
Sanguine
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous avez accepté de siéger à notre jury et
de vous intéresser à l'élaboration de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude
et de notre respect.

Monsieur le Professeur G. ESPAGNO

Professeur Agrégé d'Obstétrique

Vous avez bien voulu nous aider à réaliser ce
travail dont le sujet vous intéresse depuis longtemps.
Nous vous remercions et nous vous prions de trouver ici
le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur F. PONTONNIER

Maître de Conférences Agrégé d'Urologie
Chirurgien des hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger
ce travail auquel vous avez bien voulu participer.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur E. OHAYON

Maître de Conférences Agrégé d'Immunologie
Biologiste des hôpitaux

Nous vous adressons nos remerciements pour
l'honneur que vous nous faites de siéger à notre jury.
Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance pour
les encouragements, les conseils et le temps que vous
nous avez donnés sans ménagement.

NOUS TENONS A REMERCIER :

Madame le Docteur Françoise OKSMAN

qui a très amicalement réalisé et dirigé
la partie technique de ce travail avec compétence
et bienveillance. Qu'elle trouve ici l'expression
de nos remerciements et affectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur P. BENNET

pour l'amabilité et l'efficacité qui ont
marqué sa collaboration et l'aide de tous les
instants qu'il a bien voulu nous apporter.

Madame le Docteur Emilienne KUHLEIN

qui a contribué à l'élaboration de ce travail
avec compétence. Qu'elle soit assurée de toute notre
reconnaissance.

Le personnel technique du Laboratoire d'Immunologie
Tissulaire (Laboratoire Central d'Immunologie)

pour l'aide précieuse et efficace qu'il
nous a accordée à tout instant.

Mademoiselle Danièle GRANDIN
et Madame Michèle RONDEAU

qui ont réalisé avec beaucoup de gentillesse
et de compréhension la dactylographie de ce travail.

PLAN

INTRODUCTION	1
--------------------	---

1ère PARTIE

CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODES

I - Classification	
- chez la femme.....	12
- chez l'homme.....	19
II - Notion de stérilité d'origine immunologique.....	23

CHAPITRE II : LES ANTIGÈNES DU SPERME ET LES ANTICORPS CORRESPONDANTS

I - Les antigènes du sperme.....	30
II - Les anticorps.....	35
III - Modes d'action et mise en évidence des anticorps antisperme.....	39

CHAPITRE III : RÔLE DES PROCESSUS IMMUNOLOGIQUES DANS LA STÉRILITÉ

I - L'incompatibilité de groupe sanguin ABO.....	45
II - L'auto-immunisation chez l'homme.....	48
III - L'allo-immunisation chez la femme.....	50

IV - Mécanisme d'action de l'Immunité antisperme.....	55
---	----

2ème PARTIE

CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODES

I - Nos observations.....	59
---------------------------	----

II - Techniques.....	62
----------------------	----

CHAPITRE II : NOS RÉSULTATS	69
-----------------------------------	----

DISCUSSION ET CONCLUSION	82
--------------------------------	----

INTRODUCTION

On parle de stérilité involontaire lorsqu'aucune grossesse n'est survenue après deux ans de rapports sexuels réguliers et complets.

La stérilité, connue depuis toujours, a été le plus souvent rattachée à une étiologie féminine, l'homme n'étant pratiquement jamais mis en cause. La stérilité étant maintenant considérée comme un phénomène important, puisqu'elle concerne environ 10 % de l'ensemble des couples, est étudiée avec plus de rigueur. Plusieurs causes de stérilité sont maintenant reconnues, mais leurs fréquences respectives restent diversement appréciées : on estime que, dans 40 % des cas environ, il existe un facteur masculin et, dans 60 % des cas, un facteur féminin. Malgré la multiplicité des examens, l'origine de la stérilité demeure inconnue pour un tiers des couples stériles.

L'origine immunologique de certaines stérilités est une notion déjà ancienne puisque le concept d'immunisation antisperme a été introduit vers 1900 à la fois par METCHNIKOFF et LANDSTEINER (39, 42).

Plus récemment, VOISIN et DELAUNAY (65) les premiers, puis de nombreux autres auteurs ont multiplié les travaux, tentant d'explorer l'immunologie des stérilités cliniques ou expérimentales. Ils ont ainsi montré qu'il pouvait exister :

- une immunisation de l'homme contre ses propres antigènes du sperme (c'est une auto-immunisation) ;

- une immunisation de la femme contre les antigènes du sperme (c'est une allo-immunisation).

Ces auteurs ont aussi reconnu qu'une incompatibilité ABO pouvait être une cause immunologique de stérilité. Mais, nous le verrons, il existe de grandes divergences dans l'interprétation des résultats concernant, en particulier, le rôle exact joué par l'incompatibilité ABO, l'allo-immunisation ou l'auto-immunisation antisperme. Il existe aussi de nombreuses divergences dans le choix des méthodes de recherche des anticorps antisperme et dans l'appréciation de la fréquence de ces derniers.

Ceci nous a incités à étudier les phénomènes immunologiques chez 36 couples où une stérilité a été constatée : dans la majorité des cas, un bilan clinique et paraclinique très complet a été réalisé.

Nous avons orienté notre travail essentiellement vers la recherche des anticorps antisperme. Le premier problème qui s'est alors posé a été le choix des techniques : il a été résolu par l'utilisation de méthodes déjà bien au point au Laboratoire d'Immunologie Tissulaire (Laboratoire Central d'Immunologie) où toute la partie technique de ce travail a été réalisée.

Dès lors, il nous paraît raisonnable de diviser notre étude en deux parties.

Dans la première partie, nous nous proposons de résumer l'état actuel de nos connaissances sur l'origine immunologique de la stérilité :

- tout d'abord, une mise en place des diverses causes de stérilité en fonction de leur survenue chez la femme et chez l'homme nous permettra d'introduire la notion de stérilité d'origine immunologique ;

- puis nous décrirons brièvement les antigènes du sperme, les anticorps correspondants et les techniques qui permettent de les révéler ;

- enfin, nous discuterons les conséquences de cette immunisation antisperme pour la fertilité des couples.

La deuxième partie présente notre travail personnel concernant les 36 couples étudiés, les techniques que nous avons utilisées et les résultats obtenus. Ceux-ci, enfin, sont commentés et discutés en fonction des résultats des autres équipes.

1ère PARTIE

CHAPITRE I

LA STÉRILITÉ

- I - Classification
 - chez la femme
 - chez l'homme
- II - Notion de stérilité d'origine immunologique

Nous avons déjà défini la stérilité comme l'absence de grossesse après deux ans de rapports sexuels réguliers et complets sans contraception d'aucune sorte.

Cette stérilité est dite primaire s'il n'y a jamais eu aucune grossesse ; secondaire dans le contraire, que cette grossesse se soit terminée par un accouchement normal, un avortement ou une grossesse extra-utérine.

Il est habituel de distinguer la stérilité de l'infertilité ; celle-ci consiste en l'impossibilité de mener à bien une grossesse. En pratique, cette distinction paraît arbitraire et ceci pour trois raisons :

1) stérilité et infertilité peuvent avoir des étiologies voisines, sinon communes ;

2) stérilité et infertilité sont parfois associées ;

3) il est fort probable que certaines stérilités soient en réalité des infertilités, avec un arrêt très précoce du développement du zygote faisant ignorer ces grossesses éphémères.

Il convient de souligner d'emblée que, contrairement à un certain nombre d'idées courantes, la femme n'est pas la seule responsable de la stérilité conjugale ; l'homme intervient comme cause première dans environ 40 % des cas.

La fréquence des étiologies de la stérilité est diversement interprétée selon "l'orientation" des consultations. On ne peut être qu'approximatif et rappeler que les causes varient d'un pays à l'autre (la tuberculose génitale par exemple est inconnue aux U.S.A.)

et suivant les époques (la gonococcie, cause fréquente de stérilité masculine et féminine avant 1940, avait disparu après 1945 et se retrouve aujourd'hui).

D'autre part, dans un même couple, ou même pour un individu unique, plusieurs étiologies peuvent concourir à la stérilité : par exemple, oligospermie du mari et anovulation de la femme ; ou encore, chez une même femme, insuffisance hormonale du corps jaune, infection de la glaire et obstruction tubaire. La fréquence des étiologie doit donc être estimée avec prudence.

Il semble que dans 40 % environ des stérilités du couple, il existe un facteur masculin, la stérilité masculine n'étant seule en cause que dans 10 % des couples environ. Les trois étiologies de stérilité masculine les plus fréquentes sont :

- les ectopies testiculaires,
- les varicocèles
- et l'auto-immunisation.

60 % des couples stériles impliquent un ou plusieurs facteurs féminins de stérilités : les stérilités ovariennes et les stérilités tubaires sont les plus fréquentes.

10 % à 25 % des stérilités ne font pas leur preuve.

Il reste encore certainement bien des étiologies à découvrir. Le médecin devant un couple stérile doit donc s'attacher à rechercher non pas une cause, mais toutes les causes possibles de la stérilité.

On voit de plus en plus d'hommes et de femmes venir consulter ensemble pour un problème de stérilité. Mais la majorité des consultations concerne encore la femme seule.

Lors de la première consultation, le médecin devra faire le point sur les facteurs étiologiques possibles, puis orienter ses recherches vers l'un ou l'autre des partenaires ou vers les deux à la fois.

La recherche des antécédents doit être systématique aussi bien chez la femme que chez l'homme.

Parmi les antécédents féminins, on s'attachera à préciser :

- l'âge de la puberté,
- les caractères des cycles menstruels,
- le nombre de grossesses antérieures et leur mode de terminaison,
- en cas d'avortement, leur caractère spontané ou provoqué, leur nombre, leur terme, la pratique d'un curetage, les suites fébriles,
- les interventions chirurgicales éventuelles de même que les investigations gynécologiques pratiquées,
- les traitements déjà effectués.

Parmi les antécédents masculins, on recherchera :

- les ectopies testiculaires et leur mode de traitement, médical ou chirurgical,
- les oreillons avec orchite après la puberté,
- les interventions chirurgicales, pour hernie notamment,
- les traumatismes sur les bourses ou la verge,

- l'âge des premières érections et des premiers rapports sexuels,
- les troubles de l'éjaculation,
- les antécédents infectieux et leur traitement,
- le mode de vie du sujet, intoxication chronique par le tabac ou l'alcool, intoxication professionnelle.

Dans un certain nombre de cas, les résultats de cet interrogatoire peuvent d'emblée nous orienter vers l'un ou l'autre des partenaires, parfois même vers les deux. Quoiqu'il en soit, il est important de pratiquer un examen clinique des deux partenaires comportant un examen général avec morphogramme et un examen complet de l'appareil génital.

Si cette première consultation a mis en évidence une étiologie probable masculine, on orientera le mari vers une consultation spécialisée, tout en poursuivant certaines explorations de base chez la femme, sans lesquelles on ne peut affirmer l'absence de participation féminine.

Le plus souvent, ni l'interrogatoire, ni l'examen clinique ne permettent d'orienter vers telle ou telle cause de stérilité.

Trois examens complémentaires devront être alors systématiquement demandé :

1) la courbe ménothermique :

Elle permet de savoir s'il y a eu ovulation et sa date dans le cycle et de connaître la valeur du plateau hyperthermique.

Cette courbe doit être poursuivie pendant un minimum de trois mois.

2) le test post coïtal ou test de HÜHNER

Il doit être effectué entre le douzième et le quatorzième jour d'un cycle de vingt huit jours. On peut prendre comme point de repère le décalage thermique de la courbe.

Après un rapport sexuel remontant à douze heures, la glaire est recueillie dans l'endocol, après avoir mouché l'exocol, par pression du col entre les deux valves du spéculum ou, mieux, par aspiration.

La glaire est déposée dans une goutte de sérum physiologique et examinée entre lame et lamelle au microscope ordinaire.

On peut alors observer trois types de résultats :

- le test est positif : la glaire contient des spermatozoïdes vivants dont la moitié au moins progressent droit devant eux.
- le test est déficient : la glaire contient des spermatozoïdes mais ceux-ci sont morts ou agonisants, progressant par saccades, de façon irrégulière ou oscillant sur place ou s'enroulant sur eux-mêmes.
- le test est négatif : la glaire est dépourvue de spermatozoïdes.

Le test de HÜHNER a une grande valeur lorsque le spermogramme est normal.

Quand il est positif, on peut penser que la cause est féminine et située au dessus du col de l'utérus.

Quand il est négatif, avec un spermogramme normal, il

nous oriente plutôt vers une cause féminine locale ; il peut s'agir :

- d'une glaire insuffisante,
- d'une glaire infectée,
- ou bien d'une glaire hostile par la présence d'anticorps antisperme.

3) le spermogramme :

Le sperme est recueilli directement dans un flacon stérile après masturbation, à la suite de trois jours d'abstinence.

Il apprécie :

- le volume spermatique qui est normalement compris entre 2 et 5 millilitres,
- la concentration des spermatozoïdes qui doit être de 40 à 120 millions par millilitre,
- la mobilité des spermatozoïdes une heure après l'émission qui doit être supérieure à 60 %,
- la viscosité du sperme,
- le pourcentage de spermatozoïdes anormaux qui ne doit pas dépasser 20 %.

Ainsi, ce premier bilan, élémentaire, permet de relever un certain nombre de cas pouvant justifier des investigations plus poussées à visée étiologique précise chez l'un ou l'autre des partenaires. C'est pourquoi il est maintenant nécessaire de mettre en place les grandes causes de la stérilité féminine et celles de la stérilité masculine.

I - LA CLASSIFICATION

1 - LES STÉRILITÉS FÉMININES

Nous allons envisager l'étude des différents facteurs qui peuvent être à l'origine de la stérilité féminine suivant les différents niveaux de l'appareil génital féminin.

Nous étudierons tout d'abord :

A - LES FACTEURS VULVO-VAGINAUX

Ils peuvent être responsables de stérilité :

a) Par trouble de la réception du sperme :

Il s'agit de certaines malformations de la vulve ou du vagin. De même, toutes les causes de dyspareunie peuvent être dans une certaine mesure à l'origine de stérilité en rendant les rapports rares, incomplets ou impossibles.

b) Les facteurs vulvo-vaginaux peuvent intervenir aussi par une action nocive sur les spermatozoïdes :

En effet, l'acidité normale du vagin peut, dans certains cas, représenter un obstacle réel à la fécondation si le mucus cervical est insuffisant et la quantité de sperme retenue dans le cul de sac trop faible (PALMER 1961).

B - LES FACTEURS CERVICAUX

Les facteurs cervicaux de stérilité sont fréquemment rencontrés. Ce ne sont presque jamais des facteurs absolus et définitifs, mais leur existence peut retarder beaucoup le résultat du traitement d'une cause plus importante.

Leur dépistage se fait essentiellement par le test post coïtal de HÜHNER. Si le test est négatif ou déficient, alors que le spermogramme est normal, il faudra déterminer si cela est dû :

a) A une infection :

Il s'agit le plus souvent d'une endocervicite à germes banaux, plus rarement à gonocoques, qui provoque l'apparition d'une glaire épaisse, muco-purulente.

b) A une sténose du col :

acquise ou congénitale ; elle s'accompagne généralement d'une insuffisance de la glaire dont la partie superficielle se coagule dans l'orifice sténosé, jouant le rôle d'un bouchon à ce niveau.

c) A une glaire insuffisante :

souvent par insuffisance oestrogénique.

d) A une glaire hostile :

Il y a trois types de glaires hostiles :

- les premières sont hostiles à cause d'une insuffisance oestrogénique qui provoque une modification qualitative du milieu ;

- les deuxièmes sont des glaires géloïdes que l'on n'arrive à améliorer par aucun traitement ;

- les troisièmes sont des glaires limpides et filantes qui, ou bien ne sont pas pénétrées par les spermatozoïdes, ou bien les immobilisent très rapidement. Il faut alors soupçonner et rechercher une origine immunologique par la présence d'anticorps antisperme au niveau de cette glaire.

C - LES FACTEURS UTERINS

Les facteurs utérins de stérilité constituent un groupe disparate d'affections, modifiant la conformation de "l'habitable utérin", qui donnent le plus souvent des fausses couches spontanées, mais parfois aussi une difficulté à concevoir.

Ils seront mis en évidence par l'hystérosalpingographie et par la biopsie de l'endomètre en ce qui concerne les anomalies de la muqueuse utérine.

Nous pouvons retrouver à l'origine de certaines stérilités :

a) Des anomalies de position :

Rétrodéviations ou hyper-anteflexions utérines. Elles sont souvent incriminées à tort comme cause de stérilité car il est exceptionnel qu'elles soient seules en cause.

b) Des anomalies de conformation :

Qu'il s'agisse de malformations utérines (à type d'utérus bicorne, didelphe, cloisonné, unicorne...) ou d'hypoplasie utérine, elles sont plutôt la cause d'avortement et d'infertilité que de stérilité.

c) Des fibromes utérins :

Ils peuvent parfois être une cause directe de stérilité lorsqu'il s'agit de myome des cornes comprimant la portion interstitielle des trompes ou de myomes sous-muqueux s'opposant à la nidation.

d) Des synéchies utérines post-traumatiques :

qui sont plutôt des facteurs d'avortements à répétition que de stérilité.

e) Des sténoses de l'isthme

f) Des anomalies de l'endomètre :

Elles peuvent consister en des endométrites, des anomalies du développement ou une adénomyose utérine.

- L'endométrite tuberculeuse n'est qu'un élément d'une tuberculose utéro-tubaire et c'est la tuberculose tubaire qui est l'élément grave.

- L'endométrite non tuberculeuse peut se voir après une fausse couche ou un accouchement ; elle est généralement liée à quelque rétention.

- Les anomalies du développement de l'endomètre sont en général seulement le témoin d'un trouble hormonal et doivent être traitées comme telles.

- L'adénomyose utérine.

D - LES FACTEURS TUBAIRES ET PÉRITONEAUX

Environ 40 % des stérilités rebelles sont liées à l'existence de facteurs tubaires et/ou péritonéaux.

Ils seront mis en évidence par l'hystérosalpingographie, par l'insufflation utéro-tubaire et par la coelioscopie.

Les lésions tubaires peuvent être de plusieurs types ; il peut s'agir :

- d'obstruction consistant en une obturation complète, en sténose lache ou serrée ou en phymosis du pavillon ;

- de modifications de la paroi tubaire à type d'hydrosalpinx ou de pachysalpingite.

Les adhérences péritonéales qui peuvent être périutérines ou périovariennes.

Il existe quatre grandes étiologies de ces lésions tubaires ou péritonéales :

a) l'infection :

Elle peut être due au streptocoque (dans le post-partum et le post abortum surtout), à des germes banaux, au gonocoque ou à une tuberculose génitale latente.

b) l'endométriose :

isolée ou associée à une adénomyose.

c) les anomalies congénitales:

qui sont rarement isolées et plutôt intégrées dans une grande malformation génitale.

d) les spasmes fonctionnels :

qui provoquent des stérilités permanentes qui pourront être suivies de grossesse après une insufflation tubaire kymographique ou une hystérosalpingographie qui auront levé le spasme.

E - LES STÉRILITÉS D'ORIGINE OVARIENNE

Soupçonnées devant des anomalies des cycles menstruels et des troubles des règles, elles s'accompagneront d'une courbe ménothermique modifiée, d'une biopsie de l'endomètre anormale, de dosages hormonaux perturbés et parfois d'un aspect anormal des ovaires à la coelioscopie.

Les étiologies des stérilités d'origine ovarienne sont multiples. Encore faut-il préciser que l'on ne peut entendre par stérilité d'origine ovarienne les seuls troubles primitivement et exclusivement ovariens : la définition suppose l'étude des multiples causes qui engendrent une stérilité par le relais ovarien.

Nous distinguerons :

- les malformations par agénésie ovarienne ou par hypogonadisme devant lesquelles la thérapeutique est impuissante en ce qui concerne la stérilité.

- les tumeurs ovariennes qui n'entraînent pas obligatoirement une stérilité. Il faut citer :

- fonctionnelles,
- les tumeurs solides bilatérales, non
- les tumeurs hormono-sécrétantes (féminisantes ou masculinisantes),
- les kystes de l'ovaire, séreux ou dermoïdes, s'ils sont bilatéraux,
- l'endométriiose ovarienne.

- les dystrophies ovariennes à type de syndrome de STEIN-LEVENTHAL, où l'ovulation est liée à une densification du stroma avec épaissement de la coque tout autour de l'ovaire.

- les stérilités ovariennes fonctionnelles. Si l'on a coutume de dire que le seul test véritable d'ovulation est la grossesse, pour l'anovulation, la définition de critères permanents est très difficile. La ponte ovulaire est un phénomène capricieux, sous la dépendance d'un facteur individuel et souvent héréditaire qui explique de longues phases de stérilité brusquement interrompues par une gravidité. L'ovulation requiert la succession harmonieuse d'évènements qui mettent en jeu, de la périphérie vers le centre : l'environnement, le cortex cérébral, l'hypothalamus, l'antehypophyse, les ovaires et peut-être même l'utérus. Cet enchaînement d'inductions et de réponses est tel qu'une seule modification entraîne des perturbations de l'ensemble du cycle. Schématiquement, on peut dire que la pathologie de l'ovulation peut se situer à quatre niveaux :

- niveau hypothalamique,
- niveau hypophysaire,
- niveau ovarien,
- niveau de feed-back hormonal.

F - ENFIN NOUS TERMINERONS PAR LES AFFECTIONS ENDOCRINIENNES ASSOCIEES

Il faut citer :

- l'hyper ou l'hypothyroïdie, et surtout cette dernière, perturbent les fonctions endocriniennes ;

- la maladie d'ADDISON qui entraîne une anovulation :

- la maladie de CUSHING provoque une aménorrhée ;

- le syndrome adrénogénital de WILKINS qui entraîne une anovulation.

2 - LES STÉRILITÉS MASCULINES

Il est curieux de constater que pendant fort longtemps la participation masculine à la stérilité conjugale n'a pas été appréciée à sa juste valeur.

Rappelons que l'homme est seul responsable dans environ 40 % des cas.

Cette méconnaissance conduit à imposer à la femme des explorations ou des traitements inutiles et retarde d'autant une meilleure approche du diagnostic et du traitement de la stérilité conjugale.

Malheureusement, si les possibilités thérapeutiques sont nombreuses et souvent efficaces dans la stérilité féminine, les chances de guérison des stérilités masculines sont faibles on les estime à environ 10 %.

C'est le spermogramme qui représente encore actuellement l'examen paraclinique de base dans l'étude d'une stérilité masculine et c'est en fonction de ses résultats que nous passerons en revue les principales causes de stérilité masculine.

A - LES AZOOSPERMIES

Lorsqu'à deux examens répérés, les conditions de recueil ayant été correctement remplies, on ne rencontre aucun spermatozoïdes dans l'éjaculat, on peut parler d'azoospermie.

L'examen clinique, les dosages hormonaux et la biopsie testiculaire les différencient en :

- azoospermies excrétoires (obstructives, mécaniques) qui peuvent être d'origine congénitale, infectieuse, dystrophique ou traumatique

- et en azoospermies sécrétoires (fonctionnelles) où la biopsie testiculaire montrera une anomalie de la spermatogénèse. Il existe de nombreuses formes d'azoospermies sécrétoires. Il peut s'agir :

- d'une anorchidie congénitale,
- d'une maladie de Klinefelter,
- d'une séquelle de cryptorchidie,
- de lésions secondaires à une orchite ourlienne,
- plus rarement d'ypogonadisme hypogonadotrophique d'origine centrale.

B - LES OLIGOASTHENOSPERMIES

Il est difficile de tracer la frontière précise des oligoasthénospermies. Nous considérons qu'entrent dans le cadre de cette définition tous les spermes qui, à deux examens répétés au moins, présentent dans un éjaculat de volume normal (compris entre 2 et 5 millilitres) :

- moins de 20 millions de spermatozoïdes par millilitre (ce qui définit l'oligospermie),

- moins de 60 % de formes mobiles dans la première heure.

Les oligoasthénospermies sont beaucoup plus fréquentes que les azoospermies. On connaît de nos jours le rôle joué par ce syndrome dans les stérilités du couple : l'hypofertilité de l'homme est souvent associée à une hypofertilité de la femme. Cependant, si l'on sait mieux reconnaître le rôle joué par les oligoasthénospermies et si l'on a récemment individualisé quelques étiologies particulières, bon nombre de ces insuffisances spermatiques restent encore d'étiologie imprécise et de traitement mal défini.

Il est difficile de séparer l'oligospermie de l'asthénospermie, ces deux insuffisances étant le plus fréquemment associées. Il convient d'ailleurs d'insister sur le fait que l'asthénospermie est de pronostic beaucoup plus sévère que l'oligospermie. C'est la diminution de mobilité et de survie des spermatozoïdes qui semble responsable du plus grand nombre de stérilités masculines.

Nous envisagerons les différentes étiologies des oligoasthénospermies selon leur fréquence relative :

- La cryptorchidie

- Le varicocèle qui, dans la plupart des cas, est unilatéral et gauche, s'accompagne d'altérations du sperme assez caractéristiques avec une augmentation du taux des formes à tête allongée et à tête amincie. Les mécanismes par lesquels le varicocèle retentit sur la spermatogénèse sont encore discutés.

- Les infections : l'infection chronique entraîne une oligoasthénospermie car elle peut obstruer les voies génitales, altérer les épithéliums et entraîner des modifications toxiques du liquide spermatique. Elle est surtout d'origine gonococcique, mais aussi due au staphylocoque, à l'entérocoque ou au colibacille.

- L'auto-immunisation qui survient surtout après des traumatismes, des infections, une ligature des déférents ou de l'épididyme.

- Les causes hormonales : ces causes sont à vrai dire peu fréquentes.

- Les anomalies du caryotype qui entraînent une oligospermie sévère. KJESSLER a montré que 11 % des hommes qui n'ont que de très rares spermatozoïdes et 4 % de ceux qui ont une oligospermie inférieure à 10 millions de spermatozoïdes par millilitre ont un caryotype anormal, sans aucun signe clinique anormal en dehors d'un volume testiculaire diminué.

- Les oligoasthénospermies d'étiologie indéterminée qui représentent 15 à 20 % des cas.

C - LES TERATOSPERMIES

Le taux des formes anormales ne doit pas dépasser 20 %. Il peut s'agir de micro ou de macro-spermatozoïdes, d'éléments à double tête ou à double flagelle, d'anomalies de forme de la tête. La constatation d'une tératospermie doit faire pratiquer un caryotype.

D - LES NECROSPERMIES

L'immobilisation totale des spermatozoïdes lors de l'éjaculation caractérise la nécropermie. Il n'existe pas de traitement connu des nécropermies. Elles doivent correspondre à une anomalie génétique.

E - L'AGGLUTINATION SPERMATIQUE

On pense qu'il s'agirait souvent d'une auto-immunisation.

F - LES MODIFICATIONS DE L'EJACULAT

- Un excès de volume : il est prouvé que la dilution du sperme affecte son pouvoir fécondant. Cet excès de volume se rencontre dans les maladies infectieuses chroniques de la prostate, des vésicules séminales et des glandes de COWPER.

- Une diminution de volume : un volume de sperme inférieur à 1 millilitre avec azoospermie doit faire systématiquement rechercher une malformation des voies excrétrices. Parfois il s'agit d'un trouble de l'éjaculation : le liquide est constitué par du mucus urétral et non pas par du sperme.

- une augmentation de la viscosité dont on connaît mal les raisons.

II - NOTION DE STÉRILITÉ D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

Malgré une exploration clinique et paraclinique complète, de nombreuses stérilités restent inexpliquées. Tous les gynécologues connaissent des cas de stérilité pour lesquels l'examen du mari et celui de la femme sont apparemment normaux. L'hystérosalpingographie montre une cavité utérine normale et une perméabilité tubaire satisfaisante. La courbe de température, les dosages hormonaux et la

biopsie de l'endomètre témoignent d'un bon fonctionnement ovarien. Enfin, le spermogramme est normal. Et, cependant, les tests de HÜHNER répétés montrent l'absence de spermatozoïdes mobiles dans la glaire cervicale et fundique quelques heures après le rapport sexuel.

Même si les statistiques varient selon les auteurs, la plupart des cliniciens semblent d'accord pour penser que 10 à 25 % des stérilités restent inexplicables (4).

Un mécanisme immunologique a été évoqué à l'origine d'un certain nombre de ces stérilités. On sait que la réaction immunologique est caractérisée par le fait que l'introduction dans un organisme d'une molécule étrangère, dite antigène, portée par un virus, une bactérie ou un tissu greffé, déclenche la formation d'anticorps ou de cellules qui réagissent spécifiquement avec elle.

Suivant les rapports existant entre l'antigène et l'individu immunisé, on parle d'hétéroimmunisation lorsque l'antigène appartient à une espèce différente, d'allo-immunisation lorsque l'antigène appartient à un individu de la même espèce mais différent du sujet immunisé, et d'auto-immunisation lorsque le sujet est immunisé par ses propres antigènes.

Deux mécanismes sont possibles pour expliquer l'éventualité de stérilités d'origine immunologique : d'une part, l'immunisation de l'homme contre ses propres spermatozoïdes : c'est l'auto-immunisation ; d'autre part, l'immunisation de la femme vis-à-vis des spermatozoïdes du conjoint : c'est l'allo-immunisation.

L'immunisation de l'homme contre les antigènes de ses propres spermatozoïdes est possible parce que ceux-ci sont anatomiquement isolés et qu'ils se différencient à un stade de vie trop tardif pour que la tolérance immunologique puisse s'établir (11).

Dans de très nombreuses espèces animales, comme on le

verra, l'injection à la femme de sperme ou d'extraits testiculaires entraîne l'apparition dans le sérum d'anticorps antispermatozoïdes. Il en résulte une stérilité temporaire ou définitive.

METCHNIKOFF (41) a le premier montré que l'injection intrapéritonéale de sperme ou d'extraits testiculaires à des cobayes est suivie de la formation dans le liquide péritonéal et dans le sérum d'une substance qui immobilise les spermatozoïdes : un anticorps. L'injection de sperme dans la cavité péritonéale de cobayes en ayant déjà reçu provoque l'immobilisation des spermatozoïdes mais beaucoup plus rapidement que chez les cobayes témoins. Ce pouvoir immunisant s'accroît de plus en plus et se manifeste également dans le sérum.

Depuis, les expériences sur animaux de laboratoire et les observations cliniques soulevant ce problème n'ont cessé d'être publiées ; et l'on peut évoquer trois causes immunologiques principales de stérilité humaine :

- l'incompatibilité sanguine ABO,
- l'auto-immunisation chez l'homme,
- l'allo-immunisation chez la femme.

Dès lors, on peut se poser une première question : devant quels examens paracliniques peut-on soupçonner une étiologie immunologique chez les couples stériles ?

Si une auto-immunisation est suspectée, elle pourra être évoquée par le spermogramme.

Si l'allo-immunisation est en cause, le seul endroit où son action peut s'exercer est au niveau de la glaire cervicale. En clinique, une éventuelle intervention d'un processus immunologique sera révélée par l'incapacité des spermatozoïdes à pénétrer ou à rester mobiles dans la glaire cervicale.

Le col utérin et ses sécrétions ont été l'objet de

nombreuses études physiologiques et biologiques (14).

Il en est de même en ce qui concerne le sperme humain. Par contre, il y a eu peu de recherches faites sur l'interaction des spermatozoïdes et de la glaire cervicale chez les couples stériles (49, 50).

On pense qu'une mauvaise glaire cervicale est la principale cause de ces 10 à 25 % de stérilités inexplicables : elle correspond aux malades qui ont des tests post-coïtaux anormaux. Par conséquent, il est logique d'admettre que seul un test post-coïtal anormal est capable d'orienter vers une origine immunologique de la stérilité.

D'abord décrit par SIMMS en 1869, il a été modifié en 1913 par HÜHNER qui lui a alors donné son nom. "L'hostilité" d'une glaire cervicale serait due à un composant chimique ou physique de la glaire cervicale qui bloquerait ou immobiliserait les spermatozoïdes. On a souvent utilisé l'examen au microscope des sécrétions cervicales après un rapport sexuel pour bien mettre en évidence ce phénomène. Bien que couramment pratiqué, la technique de ce test est souvent laissée à la libre appréciation du clinicien.

Il a été étudié puis perfectionné par DAVAJAN et KUNIKATE (14) qui ont effectué des tests post-coïtaux fractionnés, in vitro et in vivo. Après ces études, il a été clairement établi qu'un certain pourcentage de tests post-coïtaux anormaux provenait du sperme plutôt que de la glaire cervicale. Plus tard, ces mêmes auteurs (37) ont utilisé le test post-coïtal in vitro et in vivo sur trois couples qui ont chacun montré un antagonisme sperme-glaire cervicale différent. En utilisant les tests croisés, ces auteurs ont testé la glaire et le sperme de chaque couple stérile en face de la glaire et du sperme d'individus normaux :

- Chez un homme, par une technique de séparation des spermatozoïdes du liquide séminal, ils ont montré que la cause de l'incompatibilité était située dans le liquide séminal et non sur les

spermatozoïdes. Le fait d'ajouter du liquide séminal de donneur aux spermatozoïdes du malade a fait disparaître cette incompatibilité.

- Chez le second couple : il y avait une immobilisation des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Comme la glaire cervicale de la malade immobilisait aussi les spermatozoïdes des donneurs, il est vraisemblable que le facteur immobilisant se trouvait dans la glaire et qu'il s'agissait d'un anticorps immobilisant spécifique.

- Chez le troisième couple : les spermatozoïdes du mari étaient mobiles mais n'arrivaient pas à pénétrer dans la glaire cervicale. Il en fut de même pour les spermatozoïdes de donneurs fertiles. Il apparaît dans ce cas que la glaire agit comme une barrière physique empêchant la pénétration de tout spermatozoïde dans le tractus génital féminin. Parmi les nombreux cas semblables à celui-ci où une glaire pauvre et épaisse empêche la progression des spermatozoïdes, le traitement par les oestrogènes n'en améliore que quelques uns. Il existe sûrement plusieurs mécanismes à l'origine de cette incompatibilité.

Tout ce que nous venons d'envisager du point de vue immunologique représente l'immunité à médiation humorale.

Or, dans la réponse immunitaire, on a souvent une réponse à médiation cellulaire et son rôle a été soupçonné par de nombreux auteurs (11, 12, 18, 52, 64).

Peu d'explorations ont été terminées à ce jour et les résultats ne sont pas encore connus. La technologie actuelle devrait permettre de retrouver cette immunité à médiation cellulaire car on peut facilement séparer les spermatozoïdes du liquide séminal et on peut préparer des fractions subcellulaires des spermatozoïdes et avoir ainsi des antigènes solubles plus ou moins purifiés.

A l'aide de ces différents types d'antigènes, on peut réaliser :

- Le test de transformation blastique qui permet de mettre en évidence les lymphoblastes qui reconnaissent les spermatozoïdes,

- Le test d'inhibition de la migration des macrophages : il a pour but de montrer qu'il y a eu réaction entre les lymphocytes et les spermatozoïdes.

CHAPITRE II

LES ANTIGENES DU SPERME ET LES ANTICORPS CORRESPONDANTS

- I - Les antigènes du sperme
- II - Les anticorps
- III - Modes d'action et mise en évidence des anticorps antisperme

D'une manière générale, la connaissance des antigènes est directement liée à la découverte des anticorps ; l'inverse est également vrai. C'est donc d'une manière tout à fait artificielle que nous séparerons l'étude des antigènes de celle des anticorps et que nous réserverons une place particulière à l'étude des propriétés et des méthodes de mise en évidence des anticorps antisperme.

I - LES ANTIGENES DU SPERME

Nous distinguerons ici :

- 1 - les antigènes spécifiques du sperme
- 2 - et les antigènes de groupe sanguin ABO que l'on retrouve dans le sperme.

1 - LES ANTIGENES SPÉCIFIQUES DU SPERME

SHULMAN (59) distingue au niveau de l'appareil génital deux systèmes antigéniques différents :

- A - les antigènes des spermatozoïdes,
- B - les antigènes des glandes de reproduction accessoires.

A - LES ANTIGENES SPERMATIQUES ET TESTICULAIRES

Nous l'avons vu, c'est METCHNIKOFF en 1899 et LANDSTEINER à la même époque qui, les premiers, ont prouvé l'antigénicité des spermatozoïdes. En effet, on peut expérimentalement faire produire des auto-anticorps à un animal en lui injectant ses propres spermatozoïdes.

De nombreuses études s'intéressant à ce phénomène immunitaire ont suivi ces premiers travaux. Elles restèrent incomplètes jusqu'à ce que VOISIN, DELAUNAY et BARBER (65) observent qu'en injectant à des cobayes des broyats testiculaires provenant du même animal, en présence d'adjuvants, on provoque des lésions épithéliales et parenchymateuses à type d'orchite et d'épididymite.

Peu après, FREUND, LIPTON et THOMPSON (22) montrèrent qu'en injectant à des cobayes un broyat testiculaire provenant du même animal ou d'autres cobayes, ajouté à une émulsion d'eau et d'huile et à des mycobactéries tuées par la chaleur (adjuvant complet), on provoque une aspermatogénèse et la formation d'anticorps spécifiques antitesticulaires et antispermatozoïdes.

On a longtemps cherché quelle était la nature chimique de ce matériel induisant une spermatogénèse.

VOISIN et TOULLET (66) ont trouvé quatre facteurs antispermatogénétiques reconnaissant quatre antigènes qu'ils ont appelé : S, P, Z et T.

Tous ces facteurs, sauf le facteur Z, ont pu être assez bien isolés et purifiés, et chacun paraît tout à fait différent des autres, tant sur le plan antigénique que biochimique.

S est une substance de type glycoprotéique, très riche en sucres, thermostable, de mobilité électrophorétique β_2 .

P est une substance protéique, très pauvre en sucre, thermostable, de mobilité électrophorétique β_1 .

T est une substance peut-être lipoprotéique, sensible à la chaleur et à la lyophilisation.

Z , thermolabile, fragile et peu abondant a été peu étudié.

Du point de vue histiocytopathologique, les antigènes S et P ont pu être localisés dans l'acrosome des spermatozoïdes et la vésicule acrosomique des spermatides. L'activité de T n'a pas pu être encore dissociée des formations microgranulaires et membraneuses.

Du point de vue immunologique et immunopathologique, S et P sont capables d'entraîner un état d'hypersensibilité de type retardé (c'est-à-dire une réponse immunitaire à médiation cellulaire) et la formation d'anticorps sériques avec réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique et Arthus (c'est une réponse humorale).

L'antigène P entraîne la formation d'anticorps précipitants et fixant le complément mais qui ne sont pas spermotoxiques. Il peut provoquer une orchite aspermatogénétique auto-immune.

L'antigène S provoque la formation d'anticorps hémagglutinants mais non précipitants, non spermotoxiques et ne fixant pas le complément. Il entraîne rapidement la formation d'une orchite aspermatogénétique auto-immune.

L'antigène T provoque la formation d'anticorps spermotoxiques, fixant le complément ; il semble capable d'entraîner la formation de lésions testiculaires.

Tout récemment, KOLK, TALMA et RUMKE (36) ont découvert un nouvel antigène qui serait situé dans la tête du spermatozoïde, mais qui est encore peu étudié.

B - LES ANTIGENES DES GLANDES DE REPRODUCTION ACCESSOIRES

Ils ont surtout été étudiés par WEIL et RODENBURG (67) qui ont montré que l'antigène que l'on détecte le plus facilement dans l'éjaculat humain n'est pas un antigène spécifique des spermatozoïdes, mais un constituant du plasma séminal. Cet antigène semble produit par les vésicules séminales et vient recouvrir les spermatozoïdes quand ceux-ci entrent en contact avec le produit de sécrétion des vésicules séminales. Aussi a-t-il été appelé par ces auteurs "sperm coating antigen" (S.C.A.). Plusieurs auteurs ont alors essayé d'étudier la composition antigénique du liquide séminal humain en utilisant des antisérums contre le sérum et contre le liquide séminal.

En 1969, HECKMAN et RUMKE (28) ont montré qu'il y a au moins trois antigènes du liquide séminal qui proviennent de la prostate, et deux qui proviennent des vésicules séminales.

Un antigène de la vésicule séminale semble être une lactoferrine et l'on pense qu'elle correspondrait à l'antigène qui recouvre les spermatozoïdes (S.C.A.) décrit par WEIL (67).

QUINLIVAN (55) et peu après LI et BEHRMAN (41) ont montré qu'il y avait quatre antigènes spécifiques du liquide séminal. Mais aucun antigène spécifique des spermatozoïdes n'a pu être retrouvé par ces auteurs.

Dès lors, on peut se demander si les spermatozoïdes contiennent des antigènes qui leur sont propres, ou bien si leurs antigènes proviennent en fait du liquide séminal, ou encore s'ils possèdent les deux sortes d'antigènes (14).

2 - LES ANTIGENES DE GROUPE ABO RETROUVÉS SUR LES SPERMATOZOÏDES

Le rôle éventuel que pourraient jouer les groupes sanguins dans la survenue de stérilité tire argument de notions connues (10).

On sait que les substances de groupe A, B, H existent sous deux formes :

- dans l'érythroblaste et aussi dans de nombreuses cellules de l'organisme s'élaborent des substances A, B ou H, insolubles dans l'eau et solubles dans l'alcool. Tous les sujets sont capables de produire cette forme de substance qui correspond à un groupe sanguin et qui s'exprime à la surface des hématies.

- dans les cellules à mucus de très nombreuses glandes, en particulier les glandes du tractus digestif (sub-linguales, sous-maxillaires et gastriques), sont élaborées des substances hydrosolubles, A, B ou H, qui passent dans le produit de sécrétion (salive par exemple) et qui peut y être étudiée. Mais, contrairement à la substance alcoolosoluble cellulaire, une substance hydrosoluble n'est pas retrouvée de façon constante chez les sujets porteurs du gène correspondant, mais seulement chez 80 % d'entre eux. Par définition, on a appelé ces sujets "sécréteurs", et les 20 % restants sont dits "non sécréteurs". Or cette substance hydrosoluble se retrouve dans le liquide séminal et la glaire cervicale des sécréteurs (17).

Dans le cas du liquide séminal, cette substance (A ou B) s'absorbe à la surface des spermatozoïdes et il n'est pas impossible qu'ainsi fixée elle puisse réagir avec des anticorps anti-A ou anti-B d'un sérum (8).

De plus, les spermatozoïdes peuvent aussi posséder l'antigène de type cellulaire A ou B en fonction du gène qu'ils portent.

II - LES ANTICORPS

Nous étudierons successivement :

- 1 - les anticorps antisperme et leur localisation chez l'homme et chez la femme,
- 2 - les anticorps anti-A et anti-B.

1 - LES ANTICORPS ANTISPERME ET LEUR LOCALISATION CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA FEMME

L'auto-immunisation en tant que cause de stérilité masculine a été d'abord étudiée par WILSON (68, 69). Il avait trouvé chez trois hommes stériles des spermagglutinines à la fois dans le liquide séminal et dans leur sérum. Il avait remarqué que cette agglutination se produisait le plus souvent queue à queue et ne s'observait qu'avec des spermatozoïdes mobiles, entraînant une perte de leur mobilité et leur incapacité à pénétrer dans la glaire cervicale.

Cette spermagglutination peut être défaite par agitation mécanique, après laquelle les spermatozoïdes subissent de nouveau l'agglutination mais de façon moins complète.

Cependant, il convient de signaler l'existence de spermes en apparence normaux, sans agglutination et contenant pourtant des auto-anticorps (1).

Par ailleurs, PHADKE et PADUKONE (53) d'une part, SCHWIMMER, USTAY et BEHRMAN (57) d'autre part, montrent que la présence de spermagglutinines dans le sérum de l'homme n'est pas obligatoirement responsable de stérilité. Mais ils constatent qu'il semble y avoir un plus grand pourcentage de stérilités chez les hommes dont les antécédents révèlent un traumatisme, une infection, une ligature accidentelle ou

volontaire des canaux déférents ou de l'épididyme. Ces lésions entraînent une obstruction totale ou partielle des voies excrétrices, la rétention des spermatozoïdes et leur extravasation secondaire dans le tissu interstitiel et les lymphatiques, leur permettant d'atteindre la circulation générale et d'induire ainsi la production d'auto-anticorps antispermatozoïdes agglutinants. Ainsi, ces lésions entraînent une rupture de l'isolement normal des spermatozoïdes. En effet, normalement, les antigènes des spermatozoïdes sont inconnus du système immunitaire : il n'y a pas pour eux de tolérance naturelle. A la suite de ces lésions se produit l'induction de l'auto-immunisation.

Lorsque les anticorps sont dirigés contre les antigènes du liquide séminal, il semble exister trois possibilités :

- ou bien les anticorps se fixeront sur les spermatozoïdes lorsqu'il s'agit d'antigènes ayant recouvert les spermatozoïdes (sperm coating antigens),

- ou bien ces anticorps (IgA et IgM essentiellement) se fixeront sur les antigènes restés dans le liquide séminal, mais seront inoffensifs pour les spermatozoïdes (49) ou, pour le moins, inactifs directement sur les spermatozoïdes.

- ou bien il s'agira d'anticorps naturels ou immuns anti-A ou anti-B dirigés contre cette substance hydrosoluble A, B ou H que l'on retrouve dans le liquide séminal des sujets "sécréteurs".

Chez les femmes, les anticorps antisperme peuvent être produits localement au niveau de l'appareil génital ou bien y parvenir à partir de la circulation sanguine (16).

Des anticorps produits localement et cytotoxiques pour les spermatozoïdes ont été trouvés chez des femmes stériles (49).

SOKOLOVSKAYA (60) a montré que l'on peut provoquer la formation d'anticorps circulants par une immunisation intravaginale.

Cette immunisation peut en outre entraîner la formation locale d'anticorps.

En effet, bien que la présence d'anticorps dans la glaire cervicale puisse être due à leur diffusion à partir du sérum sanguin, des études plus récentes ont conclu à la possibilité d'une production locale d'anticorps (31).

Le col utérin est biologiquement semblable aux autres glandes exocrines comme les glandes salivaires, nasales ou lacrymales et, comme elles, sert de barrière de protection vis-à-vis des germes du vagin qui pourraient pénétrer dans la cavité utérine.

Bien que le vagin semble capable de produire localement des anticorps antisperme (3), on n'a pas encore mis en évidence cette production d'anticorps locaux par la muqueuse endocervicale.

EDWARDS (16) montre que les principaux types d'anticorps que l'on retrouve chez l'homme sont, du point de vue immunologique, des IgA, IgG ou IgM. Sur le plan des caractères sérologiques, les anticorps antispermatozoïdes peuvent provoquer l'agglutination des cellules, leur immobilisation ou leur destruction ; dans ce dernier cas, il s'agit d'un anticorps cytolytique, fixant le complément, qui est capable de lyser les spermatozoïdes et les cellules germinales testiculaires (16).

Pour FJALLBRANT (19), les anticorps agglutinant et les anticorps immobilisant les spermatozoïdes sont des immunoglobulines de type 7 S.

Chez les femmes, on retrouve sur le plan immunochimique les mêmes types d'anticorps : IgA, IgG et IgM.

On pense que les anticorps IgA sont produits localement : on a retrouvé des IgA dans l'épithélium glandulaire cervical ; ces IgA se fixent sur une glycoprotéine synthétisée par les cellules épithéliales, appelées "T component" et qui serait responsable de la production

d'anticorps locaux (31). La présence de "T component" dans la muqueuse endocervicale tend à prouver que les IgA présentes dans la glaire cervicale ont été produites in situ. Toutes les substances nécessaires à cette production ont été retrouvées (31).

2 - LES ANTICORPS ANTI-A ET ANTI-B

On a aussi trouvé des hémagglutinines du système ABO dans les sécrétions du bas appareil génital féminin (50, 62, 64).

Les hémagglutinines mises en évidence au niveau des sécrétions cervicales sont indépendantes des hémagglutinines sériques (61).

En effet, dans le sérum humain il existe deux types d'anticorps anti-érythrocytaires qui diffèrent par leurs circonstances d'apparition :

- les anticorps naturels qui apparaissent spontanément ou en l'absence de tout stimulant antigénique évident : ce sont essentiellement des IgM ; ils ont un titre bas et sont facilement saturables par les substances solubles de groupe ;

- et les anticorps immuns dont l'apparition est consécutive à une immunisation manifeste ; ce sont toujours des IgG ; ils ont un titre élevé et sont difficilement saturables par les antigènes solubles A ou B.

Dans les sécrétions vaginales, on peut trouver des anticorps naturels, mais à un titre faible : ils seront saturables par les substances A ou B solubles du liquide séminal.

Par contre, les anticorps immuns qui ont un titre plus fort seront difficilement saturables et pourront éventuellement gêner la nidation en rejetant l'oeuf fécondé.

Cependant, certains auteurs (10, 14) pensent que le fait de trouver une hémagglutinine anti-A ou anti-B dans le tractus génital féminin ne permet pas d'affirmer que l'incompatibilité ABO est une cause de stérilité.

III - MODES D'ACTION ET MISE EN ÉVIDENCE DES ANTICORPS ANTISPERME

Les propriétés sérologiques et les modes d'action des anticorps anti-spermatozoïdes ont été bien étudiés au cours de ces dernières années. Toutes ces études ont souligné la diversité de ces anticorps. De ce fait, les méthodes de leur mise en évidence sont également très variées. Nous avons vu que schématiquement on peut distinguer deux groupes d'anticorps :

- ceux qui réagissent sur des antigènes portés par le spermatozoïde (et ils sont eux-mêmes nombreux),

- ceux qui reconnaissent deux antigènes portés par le liquide séminal (et paraissent être moins variés).

Mis à part le test d'anaphylaxie cutanée passive, toutes les méthodes de mise en évidence de ces anticorps sont pratiquées in vitro. Leur grand nombre permet de souligner deux points :

- elles révèlent des anticorps ayant des propriétés différentes,

- aucune d'entre-elles n'est entièrement satisfaisante.

La réaction de spermagglutination est la plus ancienne et la plus connue ; elle révèle les classiques spermagglutinines.

Le test de cytotoxicité consiste à provoquer par l'action combinée d'anticorps spermotoxiques et de complément des lésions irréversibles de la perméabilité de la membrane cellulaire : dès lors, des colorants tels que le bleu Trypan ou l'éosine peuvent pénétrer à l'intérieur des spermatozoïdes qui ont subi cette double action et se trouvent ainsi colorés.

Le test d'immobilisation des spermatozoïdes est également pratiqué : on met en présence de complément, le sérum et une suspension de sperme. Après un certain temps d'incubation, une goutte de ce mélange est posée sur une lame et l'on compte au microscope le nombre de spermatozoïdes mobiles, par rapport à un mélange témoin.

L'immunofluorescence indirecte, révélant plusieurs types d'anticorps, est pratiquée en deux temps : d'abord fixation in vitro des anticorps sur un étalement de spermatozoïdes, puis action d'anticorps anti-immunoglobulines humaines marquées par une substance fluorescente (iso-thiocyanate de fluorescéine par exemple). Ceux-ci réagissent avec les anticorps fixés lors du premier temps et, dès lors, le spermatozoïde devient fluorescent lorsqu'on examine la lame au microscope à ultraviolets.

La réaction de précipitation en milieu gélifié est la méthode classique d'étude des anticorps anti-liquide séminal. En fait, son manque de sensibilité fait préférer, en pratique, la méthode d'hémagglutination passive.

Celle ci consiste à fixer par un procédé physico-chimique le liquide séminal sur des globules rouges-tests : mis en présence d'un sérum contenant des anticorps anti-liquide séminal, les globules rouges seront agglutinés.

On peut enfin noter que, dans certains cas, on peut par divers procédés "solubiliser" les antigènes des spermatozoïdes, les purifier, puis étudier les anticorps correspondants par la réaction

de précipitation, ou mieux par hémagglutination passive.

Ainsi, PARISH et WARD (49) rapportent que parmi 48 femmes stériles, trois possèdent des anticorps dans leur glaire cervicale. Toutes ces femmes avaient des tests postcoïtaux anormaux montrant une immobilisation des spermatozoïdes.

On a trouvé chez ces trois femmes :

- deux fois un anticorps antisperme cytotoxique,
- trois fois un anticorps antisperme non cytotoxique.

Les anticorps cytotoxiques seraient spécifiques des antigènes qui recouvrent les spermatozoïdes (sperm coating antigen), et les anticorps non cytotoxiques seraient uniquement dirigés contre les antigènes du liquide séminal.

Chez la première femme, ils ont trouvé :

- un anticorps cytotoxique présent dans la glaire cervicale et dans le sérum, qui est une IgG et qui est spécifique d'un antigène porté par la tête du spermatozoïde et responsable de la lyse de celle-ci;
- un anticorps non cytotoxique, présent dans la glaire cervicale et dans le sérum, et qui est une IgM spécifique de l'antigène de groupe sanguin A.

Chez la deuxième femme, ils ont trouvé :

- un anticorps cytotoxique qui ne détruit pas la tête du spermatozoïde mais immobilise seulement celui-ci. Cet anticorps a été trouvé uniquement dans la glaire cervicale, mais pas dans le sérum. Il a été identifié comme étant une IgG spécifiquement dirigée contre un antigène de la tête des spermatozoïdes.

- un anticorps non cytotoxique, dans la glaire cervicale, identifié comme étant une IgA spécifique des antigènes du liquide séminal.

Chez la troisième femme, ils ont seulement trouvé :

- un anticorps non cytotoxique, agglutinant, présent seulement dans le sérum et qui est une IgM spécifique des antigènes du liquide séminal.

Ainsi, PARISH a trouvé dans le tractus féminin de trois femmes stériles deux types d'anticorps cytotoxiques et trois types d'anticorps dirigés contre les antigènes du liquide séminal.

Chez l'homme, les auto-anticorps sont surtout responsables de spermagglutination (et l'on parle alors de spermagglutinines), mais ils peuvent être aussi :

- spermotoxiques en présence de complément,
- décelables par immunofluorescence,
- anaphylactiques,
- hémagglutinants
- et précipitants.

EDWARDS (16), puis HJORT et HANSEN (29) ont montré l'existence de quatre images différentes obtenues en immunofluorescence indirecte sur les spermatozoïdes grâce à l'utilisation d'anticorps anti-immunoglobulines humaines fluorescents. Ces quatre images, correspondant à des sites différents de fixation des anticorps, sont :

- l'acrosome,
- la zone équatoriale de la tête,
- la zone postérieure de la tête,
- la queue du spermatozoïde.

L'image de fluorescence de la zone postérieure de la tête fut seulement retrouvée dans trois cas sur trois cent trente, alors

que la fluorescence des autres zones était donnée par les sérums de tous les sujets étudiés.

D'autre part, les sérums de titre élevé ont été trouvés plus souvent chez les femmes de couples stériles que dans les groupes de contrôle, et des études ultérieures ont montré que, parmi ces femmes, les titres étaient plus élevés chez les femmes présentant une stérilité inexpliquée que chez les femmes dont la stérilité avait une cause connue.

HUSTED et HJORT (32) ont montré que les anticorps dirigés contre les antigènes de l'acrosome et contre ceux de la zone équatoriale sont retrouvés avec la même fréquence. Ils pensent aussi que les anticorps dirigés contre les antigènes de l'acrosome sont surtout des IgM alors que les anticorps se fixant sur la zone équatoriale et la pièce principale de la queue sont surtout des IgG.

L'ensemble de ces études fait apparaître l'extrême hétérogénéité des anticorps antisperme intéressant à la fois leur nature (IgG, IgA ou IgM), leur spécificité (en rapport avec la multitude des antigènes), et leurs modes d'action.

CHAPITRE III

ROLE DES PROCESSUS IMMUNOLOGIQUES DANS LA STÉRILITÉ

- I - L'incompatibilité de groupe ABO
- II - L'auto-immunisation antisperme
- III - L'allo-immunisation antisperme
- IV - Mécanisme d'action de l'immunité antisperme

Comme nous l'avons vu précédemment, on estime à environ 20 % le pourcentage de couples stériles chez lesquels on ne retrouve pas d'étiologie précise.

Depuis 1952, de nombreux chercheurs ont admis la possibilité d'une étiologie immunologique chez ces couples dont la stérilité reste inexpliquée.

Les phénomènes immunitaires qui sont susceptibles d'intervenir dans la stérilité peuvent être divisés en trois groupes :

- l'incompatibilité de groupes sanguins ABO,
- l'auto-immunisation antisperme (chez l'homme),
- et l'allo-immunisation antisperme (chez la femme).

Nous allons envisager l'étude de ces trois éventualités avant d'aborder le problème du mécanisme de production des stérilités d'origine immunologique.

I - L'INCOMPATIBILITÉ DE GROUPE ABO

Dès 1926, de nombreux auteurs avaient remarqué en étudiant la descendance des couples dont l'un des conjoints était du groupe A et l'autre du groupe 0 que la fréquence des enfants du groupe A était sensiblement plus faible que chez les couples "père A - mère 0", que chez les couples "père 0 - mère A". Ce fait peut être rattaché à une plus grande fréquence des avortements chez les couples "incompatibles

mère 0 - père A". Dans certains cas, cette élimination pourrait avoir lieu avant la nidation de l'oeuf, de sorte que l'avortement n'est pas reconnu dans la quasi totalité des cas : celui-ci est pris pour une menstruation normale, survenant approximativement à la date prévue (45).

Selon d'autres auteurs, GERSHOWITZ, BEHRMAN et NEEL (in 44) cette diminution de fréquence peut être attribuée à une absence de fécondation, dans certains cas, des ovules de femmes du groupe 0 par les spermatozoïdes porteurs de l'antigène A. Ils ont en effet montré que les anticorps anti-A (ou anti-B) sont retrouvés au niveau des sécrétions utérines de certaines femmes 0. Or il existe des antigènes A et B au niveau des spermatozoïdes humains. D'après ces auteurs, il est logique de penser que la présence de ces anticorps puisse constituer une condition défavorable pour la fécondation par des spermatozoïdes incompatibles.

D'autre part, on sait que le liquide séminal des sujets sécréteurs de groupe A contient de la substance A hydrosoluble en grande quantité ; cette substance A peut neutraliser l'anticorps anti-A non immun des sécrétions utérines et supprimerait ainsi l'action "inhibitrice" des anticorps des sécrétions utérines sur les spermatozoïdes A chez la femme non immunisée par le facteur A. Par contre, les anticorps anti-A immuns, difficilement saturables, seraient capables, chez les femmes immunisées, d'immobiliser les spermatozoïdes incompatibles (44).

D'autres auteurs se sont intéressés à cette hypothèse : BEHRMAN (3) analyse une série de 108 couples stériles chez lesquels aucune étiologie n'a pu être retrouvée. Il a retrouvé 89 % de mariages incompatibles (mère 0 - père A) alors que ce pourcentage tombe à 38 % chez un groupe témoin composé de couples fertiles.

SOLISH, GERSHOWITZ et BEHRMAN (62) étudient les effets des groupes sanguins ABO sur la fertilité d'une population de 6553 couples stériles de 1947 à 1963. Parmi les 3094 couples qui avaient

une stérilité inexpliquée, ils n'ont pas trouvé une différence significative dans la répartition des groupes sanguins chez les hommes et chez les femmes, mais cela n'élimine pas une différence de fréquence d'incompatibilité dont ces auteurs ne font pas état.

PARISH, CARRON-BROWN et RICHARDS (50) démontrent qu'un anticorps anti-A dans la glaire cervicale n'a aucun effet cytotoxique sur les spermatozoïdes porteurs de l'antigène A. Au contraire, un spermatozoïde d'un donneur de groupe A semble mieux survivre avec des anticorps anti-A que dans son propre liquide séminal.

Selon COHEN (10), s'il est possible que les spermatozoïdes de certains sujets sécréteurs aient fixé des antigènes et que la glaire de certaines femmes (surtout de groupe 0) contienne des anticorps, rien ne permet aujourd'hui d'affirmer que cette éventualité conduit nécessairement à une stérilité. Nous pouvons constater que le rôle exact de l'incompatibilité ABO dans le déterminisme de la stérilité reste encore diversement apprécié selon les auteurs.

Comme nous l'avons déjà dit, il convient avant tout de distinguer :

- l'incompatibilité ABO théorique avec présence possible dans le tractus génital féminin d'anticorps anti-A ou anti-B naturels qui sont saturés par les substances solubles et ne se fixent pas sur les spermatozoïdes A ou B ;

- et l'incompatibilité ABO vraie par présence d'anticorps immuns qui pourraient intervenir comme facteur de sélection. Nous pouvons rappeler à ce sujet l'étude concernant un groupe humain homogène : les Amérindiens de Bolivie, qui est exclusivement composé de sujets 0 (44). Par certaines caractéristiques morphologiques et sérologiques, il peut être rattaché aux populations asiatiques. Il s'en différencie cependant par l'absence totale des antigènes A et B qui sont fréquents chez les Mongoloïdes. Si ces amérindiens dérivent donc de populations asiatiques, il faudrait admettre qu'il y ait eu élimination progressive au cours

des âges des sujets portant les facteurs A et B. Or les auteurs ont rencontré dans ce groupe humain des titres d'anticorps immuns anti-A et anti-B très élevés dont la présence peut être expliquée par la richesse particulière en antigènes A et B des parasites qui les infestent. En rapprochant ces faits, on peut se demander si l'élimination des facteurs A et B ne s'est pas faite, entre autres causes, par fécondation préférentielle pour les spermatozoïdes 0, les spermatozoïdes A ou B subissant l'action des anticorps correspondants contenus dans les sécrétions génitales féminines.

II - L'AUTO-IMMUNISATION ANTISPERME

L'auto-immunisation a été d'abord étudiée par WILSON (68), en 1954, qui avait observé la présence de spermagglutinines chez deux hommes stériles, alors qu'il n'en avait pas retrouvé chez les témoins.

SOUTHAM (63) a étudié 63 hommes stériles par la technique de l'hémagglutination passive. Il a trouvé 8 cas positifs en utilisant le liquide séminal comme antigène, parmi lesquels 5 étaient aussi positifs en utilisant l'antigène des spermatozoïdes.

BEHRMAN et NAKAYAMA (5) ont immunisé un lapin contre ses propres spermatozoïdes et ont étudié les variations du titre des anticorps dans le sérum par la technique de l'hémagglutination passive. Si un rapport sexuel a lieu au moment où le taux d'anticorps est maximum (32ème jour), il ne se produit pas de grossesse. Si un rapport sexuel a lieu au moment de la disparition des anticorps : il n'y a pas de grossesse. S'il a lieu quatre semaines plus tard, on obtient une grossesse.

Il semble donc d'après l'ensemble de ces auteurs qu'il puisse exister des auto-anticorps anti-spermatozoïdes et que ceux-ci, en fonction de leur titre, puissent entraîner une stérilité.

RUMKE (56) démontre en effet un parallèle entre l'impossibilité pour les spermatozoïdes de pénétrer dans la glaire cervicale et le titre spermagglutinines. Ces spermagglutinines n'interviendraient pas dans la spermatogénèse. Cet auteur retrouve aussi le rôle favorisant de l'obstruction des canaux déférents dans le mécanisme de cette auto-immunisation.

Ce dernier facteur a été aussi retrouvé par plusieurs auteurs :

. HAMERLYNCK et coll. (26) ont étudié des couples stériles par la recherche de spermagglutinines et d'anticorps cytotoxiques. Ils ont conclu qu'il semblait exister une étroite dépendance entre un test de cytotoxicité positif et une oligospermie, une asthénospermie ou une hypotrophie testiculaire.

. LE LORIET, SALAT et ROTMAN (40) étudient 7 azoospermiques par les techniques d'héماغglutination passive, immunofluorescence indirecte et cytotoxicité. Ils obtiennent quelques positivités isolées. Un homme a les 3 réactions positives.

. PHADKE et PADUKONE (53) ont trouvé 32 % d'agglutinines anti-spermatozoïdes chez 50 hommes qui avaient subi une ligature des canaux déférents. Dans 30 cas où l'obstruction a été levée chirurgicalement, 6 hommes continuèrent à présenter un titre élevé de spermagglutinines, mais 3 d'entre-eux ont procréé.

L'existence d'anticorps antisperme chez l'homme et sa relation avec une mauvaise qualité du sperme ou d'antécédents d'oblitération du canal déférent paraît bien établie.

Mais on peut encore discuter le rôle exact de ces anticorps dans la stérilité.

FJALLBRANT (19) a trouvé des spermagglutinines dans le sérum de 40 hommes stériles et, d'après lui, cette auto-immunisation est la cause définitive de la stérilité de ces couples.

Par contre, HJORT, HUSTED et LINNET-JEPSEN ont recherché les effets de la biopsie testiculaire sur la production d'anticorps anti-spermatozoïdes : cinq semaines après la biopsie, ils notaient la présence d'une stimulation antigénique chez 31 % des malades. Mais, d'après ces auteurs, dans aucun cas la réponse auto-immunitaire obtenue (par les techniques de spermagglutination et d'immunofluorescence) n'a atteint un niveau susceptible d'avoir un effet sur la stérilité.

Pour COHEN (10), l'existence d'une auto-immunisation en clinique humaine entraîne le plus souvent une diminution de la fertilité, mais ne s'accompagne pas obligatoirement d'une stérilité totale.

III - L'ALLO-IMMUNISATION ANTISPERME

L'agglutination des spermatozoïdes du mari par le sérum de sa femme a été observée par de nombreux auteurs.

FRANKLIN et DUKES (21) ont fait une importante étude sur 89 femmes par la technique de spermagglutination. Ils ont trouvé :

- 72 % de positivité chez les couples présentant une stérilité de cause inexpliquée,

- 8 % de positivité chez les couples stériles ayant une étiologie organique,

- 5,7 % de positivité chez les couples fertiles.

Ils recommandèrent une abstinence sexuelle ou l'usage d'une condomthérapie pendant une période de deux à six mois à 13 couples présentant des anticorps.

Ils observent au bout de ce temps :

- une diminution du titre des anticorps chez les 13 couples,

- une disparition des anticorps chez 10 couples auxquels ils autorisèrent une reprise des rapports sexuels normaux seulement au moment de l'ovulation : 9 d'entre eux obtinrent une grossesse.

Ces mêmes auteurs modifièrent plus tard leurs résultats. Ils trouvèrent :

- 48 % de positivité chez les femmes stériles et 13 % de positivité chez les femmes témoins.

De nouveau, 57 % de leurs malades obtinrent une grossesse après condomthérapie. Sur les 20 couples qui refusèrent cette condomthérapie, deux seulement (10 %) obtinrent une grossesse.

Aucun auteur n'a jamais retrouvé des pourcentages aussi élevés de spermagglutinines que FRANKLIN et DUKES.

Ainsi, TYLER, TYLER et DENNY (64) par la même méthode d'agglutination directe notent 14 % de réactions positives dans un groupe de femmes stériles.

COHEN et PILLOT (11) n'ont trouvé que des résultats négatifs chez 18 couples étudiés.

ISRAELTAM (34) retrouve 7 % d'anticorps spermagglutinants chez 45 couples ayant une stérilité inexpliquée.

GLASS et VAIDYA (24) trouvent 20 % de spermagglutinines chez 122 femmes dont la stérilité est inexpliquée. Aucune de ces femmes n'obtint de grossesse après condomthérapie.

KOLODNY et coll. (37) en utilisant la méthode de micro-agglutination de FRANKLIN et DUKES comme pourcentage de positivité :

- 14,1 % chez 78 femmes stériles,
- 17,4 % chez 86 prostituées,
- 4,2 % chez 71 religieuses,
- 0 % chez 65 femmes stériles.

3 femmes appliquèrent la condomthérapie : deux furent enceintes par la suite.

ISOJIMA (33) compare les résultats obtenus par différentes techniques :

- test d'immobilisation des spermatozoïdes,
- test de micro-agglutination de FRANKLIN et DUKES,
- test de macro-agglutination de KIBRICK.

Avec le test d'immobilisation, tous les cas positifs (sauf un) proviennent de stérilités restant inexpliquées.

Les deux tests d'agglutination montrent des taux d'anticorps supérieurs chez les femmes enceintes à ceux obtenus chez les femmes stériles. Mais ces taux restent très faibles chez les célibataires.

Dans ce cas, l'agglutinine du sperme ne semble avoir aucune influence sur la stérilité. On peut seulement dire qu'elle

apparaît après le mariage. C'est une notion nouvelle qui ressort de ces deux études (KOLODNY et ISOJIMA) : la présence et le titre des anticorps antisperme seraient proportionnels à la stimulation antigénique.

En 1973, PILLOT, COHEN et KRULIK (54) étudient 32 couples stériles et 7 prostituées en confrontant plusieurs techniques :

- réaction de précipitation en milieu gélifié,
- hémagglutination passive,
- réaction de fixation du complément,
- immunofluorescence indirecte,
- test d'immobilisation des spermatozoïdes,
- test d'anaphylaxie cutanée passive,
- test de transformation blastique des lymphocytes.

Deux réactions seulement ont été positives chez deux couples stériles.

Ces auteurs pensent que si l'allo-immunisation est prouvée, son rôle ne paraît pas déterminant dans les stérilités inexpliquées. Elle serait plutôt responsable d'une diminution de la fertilité.

Comme le pensait FJALLBRANT (20), les anticorps dirigés contre les spermatozoïdes et contre le liquide séminal diminuent l'habileté des spermatozoïdes à pénétrer dans la glaire cervicale. Le degré d'incapacité de pénétration dépend du titre d'anticorps et des caractères propres des spermatozoïdes.

Les résultats apparemment contradictoires des différents travaux, utilisant des techniques de spermagglutination différentes, s'expliquent peut-être par la découverte de BOETTCHER et KAY (9) qui ont montré qu'il existait deux groupes de spermagglutinines :

- des immunoglobulines (IgG) qui sont actives dans la

réaction de macro-agglutination de KIBRICK, et inactives dans la réaction de micro-agglutination de FRANKLIN et DUKES.

- des macromolécules qui ne sont pas des immunoglobulines et qui sont actives dans la technique de FRANKLIN et DUKES et inactives dans la réaction de KIBRICK.

Ainsi, en ce qui concerne la fréquence et le rôle de l'allo-immunisation antisperme dans la stérilité, on est bien obligé de constater un certain nombre de contradictions dans les résultats. Partant des constatations de l'expérimentation animale, un certain nombre d'auteurs, se contentant d'un seul test immunologique, considèrent que cette étiologie est fréquente dans les stérilités inexpliquées. En exigeant la positivité de plusieurs réactions immunologiques, on exclut presque complètement la responsabilité des processus immunologiques dans les stérilités (10).

Nous devons cependant signaler certains résultats thérapeutiques qui ne sont peut-être pas dus au hasard. En plus de ceux que nous avons cités tout au long de cette étude, il convient d'en rapporter d'autres :

. BELAISH (6), après une condomthérapie de six mois, obtient une diminution du taux des anticorps chez 30 sur 35 femmes stériles qui avaient des tests immunologiques positifs.

. MORIN et coll. (43) mesurent le pouvoir histaminopexique (P.H.P.) du sérum sanguin chez 60 cas de stérilité inexpliquée : dans 57 cas, le P.H.P. est bas. En traitant ces femmes par des injections de γ globulines polyvalentes, ils obtiennent les résultats suivants :

- dans 90 % des cas, le P.H.P. est remonté à la normale,
- dans 25 % des cas, une grossesse à lieu.

. BELAISH (7) traite un cas d'auto-immunisation par des corticoïdes associés à de la méthyltestostérone ; ce traitement suivi

d'une insémination artificielle provoque une grossesse mais avec mort in utero près de l'accouchement. Puis, par hasard, ce malade est soigné pour un coryza par des corticoïdes ; ce traitement est suivi d'une grossesse normale.

. ANSBACHER et coll (2) obtiennent 52,6 % de grossesses chez des femmes qui avaient des anticorps antisperme (immobilisants ou agglutinants) après condomthérapie.

. Récemment, DAHBAR (12) traite quelques cas de stérilité par auto-immunisation par une association de chloramphenicol, vitamines C et A. Il obtient une négativité des tests immunologiques dans 70 % des cas.

IV - MÉCANISME D'ACTION DE L'IMMUNITÉ ANTISPERME

Ainsi que nous l'avons déjà signalé, l'immunité anti-sperme peut être le résultat de deux processus : une auto-immunisation lorsqu'elle apparaît chez l'homme, ou une allo-immunisation lorsqu'elle survient chez la femme.

Rappelons également que chez l'homme il n'existe pas de tolérance naturelle vis-à-vis des antigènes des spermatozoïdes : ils sont inconnus des cellules immunologiquement compétentes. Plusieurs circonstances, nous l'avons vu, peuvent entraîner une rupture de l'isolement des antigènes du sperme déclenchant ainsi une reconnaissance par les cellules immunologiquement compétentes des antigènes comme étrangers et provoquant une réponse auto-immunitaire.

En ce qui concerne le mécanisme d'allo-immunisation chez la femme, il est facile de concevoir que tout antigène du sperme

est considéré comme étranger par les cellules immunologiquement compétentes. Par contre, il est plus difficile de comprendre que seulement certaines femmes s'immunisent contre ces antigènes. On peut se demander alors quelles sont les circonstances favorisant l'allo-immunisation antisperme. S'agit-il de la répétition des stimuli ? L'apparition avec une fréquence relativement proche d'anticorps antisperme chez les religieuses et chez les prostituées s'inscrit en partie contre cette hypothèse. Soulignons au passage que la répétition des stimuli a un rôle certain dans l'entretien d'une allo-immunisation préexistante. De plus, le déclenchement chez la femme d'une allo-immunisation antisperme nécessite une lésion traumatique, mécanique ou infectieuse de la muqueuse génitale permettant le passage des antigènes spermatiques dans le chorion.

Qu'il s'agisse d'auto-immunité ou d'allo-immunité, la réponse de l'organisme peut être double : humorale ou cellulaire.

La réponse à médiation humorale est la plus facile à rechercher par les différentes méthodes de recherche des anticorps que nous verrons ultérieurement. De ce fait, les modalités de réponse humorale sont bien connues.

Par contre, la mise en évidence d'une réponse à médiation cellulaire est plus difficile à réaliser et, de ce fait, ce mode de réponse est moins bien connu que le précédent. Il convient de souligner à cet effet que l'immunité cellulaire antisperme a été rarement recherchée (18, 54) et, dans cette éventualité, son étude a toujours été incomplète, mettant en oeuvre une seule méthode.

Ainsi, si l'existence même d'une réponse à médiation cellulaire est mal établie, son mécanisme d'action ne peut être qu'hypothétique, reposant sur des éléments établis dans d'autres processus : il est logique de penser que l'immunité à médiation cellulaire antisperme peut entraîner une réaction de type hypersensibilité retardée ou de rejet des spermatozoïdes.

Le problème fondamental qui demeure est celui de savoir comment les anticorps antisperme peuvent agir. Si l'on envisage les divers stades qui mènent à la fécondation, les anticorps peuvent intervenir chez l'homme ou chez la femme.

En effet, nous avons vu qu'une auto-immunité pouvait, d'une part, s'opposer à une spermatogénèse suffisante et efficace (40, 66), d'autre part, entraîner une agglutination des spermatozoïdes.

Comme dans l'auto-immunisation, les allo-anticorps vont surtout agir sur l'agglutination et de façon plus générale sur la mobilité des spermatozoïdes, inhibant ainsi la pénétration de la glaire. De plus, les auto-anticorps ou les allo-anticorps cytotoxiques peuvent entraîner une lyse des spermatozoïdes provoquant une oligospermie.

Du point de vue immunopathologique ainsi que nous l'avons déjà vu, les anticorps antisperme agissent sur les spermatozoïdes et sur le liquide séminal par divers processus : agglutination, immobilisation suivie ou non de cytolyse en présence de complément, formation de complexes antigène-anticorps au sein du liquide séminal s'opposant à la mobilité des spermatozoïdes.

Au total, les anticorps antisperme vont donc être surtout à l'origine d'une diminution de la fertilité plutôt que d'une véritable stérilité.

2ème PARTIE

CHAPITRE I

MATÉRIEL ET MÉTHODES

- I - Nos observations
- II - Techniques

I - NOS OBSERVATIONS

Notre étude a porté sur 36 couples chez lesquels un premier bilan de stérilité n'a retrouvé aucune étiologie précise et qui nous ont été adressés soit à la suite d'une consultation d'urologie, soit à la suite d'une consultation de gynécologie.★

Chez 26 couples, tous les examens cliniques et para-cliniques courants ont été effectués aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Chez l'homme : l'examen clinique génital et le spermogramme ont été systématiquement pratiqués.

Chez certains d'entre eux, une oligospermie inférieure à dix millions de spermatozoïdes par millilitre a imposé la pratique d'une biopsie testiculaire et d'un caryotype.

Chez la femme :

- l'existence d'une ovulation et la présence d'un plateau lutéal satisfaisant ont été vérifiées par une courbe ménothermique établie pendant trois mois au minimum.

- le dosage statique des oestrogènes, prégnandiol, 17-cétostéroïdes et 17-hydroxystéroïdes a été systématiquement fait.

- l'hystérosalpingographie a vérifié la morphologie de la cavité utérine, l'absence de lésion à son niveau et une bonne perméabilité tubaire.

- la biopsie de l'endomètre a apprécié l'imprégnation hormonale de celui-ci.

★ Nous remercions Messieurs les Professeurs J. POULHES, G. ESPAGNO et F. PONTONNIER qui, grâce à leurs malades, nous ont permis d'effectuer ce travail.

Pour les 10 autres couples chez lesquels nous avons effectué des tests immunologiques, nous n'avons pu retrouver aucun renseignement clinique les concernant.

Nous pouvons diviser les 26 couples chez lesquels le bilan a été complet en deux groupes :

1er groupe : il comprend 18 couples chez lesquels :

- le bilan clinique et paraclinique de la femme est normal,

- le bilan clinique ou paraclinique de l'homme est pathologique, à savoir :

- . dans 5 cas : l'examen clinique et le spermo-gramme ont montré une anomalie,
- . dans 13 cas : seule une anomalie du spermo-gramme a été retrouvée.

2ème groupe : il comprend 8 couples chez lesquels :

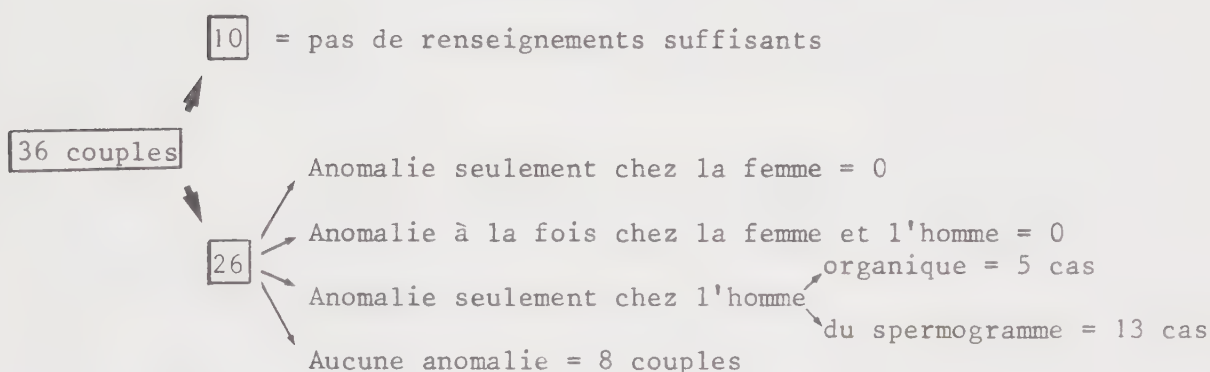
- les bilans cliniques et paracliniques aussi bien chez l'homme que chez la femme se sont révélés normaux.

Chez ces 8 couples, le test de HÜHNER a été pratiqué dans 4 cas :

- chez 3 d'entre-eux : le test de HÜHNER a été normal,
- dans 1 cas, il a été déficient.

Enfin, précisons que dans aucun de nos cas étudiés les bilans n'ont été pathologiques à la fois chez l'homme et chez la femme.

En résumé, nous pouvons schématiser l'ensemble du bilan clinique des couples que nous avons étudiés sur le plan immunologique de la manière suivante :



Il nous paraît nécessaire de souligner que la répartition de nos cas de stérilité est loin de refléter la fréquence réelle respective des diverses causes de stérilité.

Par ailleurs, une analyse plus détaillée des observations sera envisagée ultérieurement, en particulier dans le tableau I.

II - TECHNIQUES

Nous l'avons vu, le nombre de techniques qui sont à notre disposition pour la recherche d'anticorps antisperme sont nombreuses.

Le choix d'une seule technique conduit souvent à des résultats erronés. Ce n'est qu'en exigeant la mise en oeuvre de deux ou plusieurs réactions que l'on pourra conclure à une étiologie immunologique de la stérilité.

Nous avons donc pratiqué quatre méthodes dont le choix a été fait en fonction des réactions dont le laboratoire avait une grande habitude. Il s'agit de :

- 1 - la spermagglutination,
- 2 - l'hémagglutination passive,
- 3 - l'immunofluorescence indirecte
- 4 - l'inhibition de la migration des macrophages (M.I.F.)

Tous nos tests ont été pratiqués uniquement sur les sérums de l'homme et de la femme.

1 - SPERMAGGLUTINATION MICROSCOPIQUE SUR LAMES DE FRANKLIN ET DUKES

Elle consiste à mettre en présence, en tube, d'une part le sperme entier fraîchement recueilli sans anticoagulant et, d'autre part, le sérum de l'homme ou celui de la femme.

Le sérum est testé à deux concentrations : pur et dilué au 1/5.

A une goutte calibrée (0,05 ml) de sperme total, on rajoute dix gouttes de sérum ou de sa dilution.

Dans le tube témoin, on rajoute dix gouttes de sérum physiologique à la goutte de sperme.

Après avoir agité les tubes, on les place à 37°C.

La lecture se fait au bout de une demi-heure, une heure et deux heures ; elle se fait entre lame et lamelle, en microscopie ordinaire.

Cette méthode de FRANKLIN et DUKES, utilisant du sperme total, s'adresse aux anticorps dirigés à la fois contre les antigènes des spermatozoïdes et ceux du liquide séminal, et plus particulièrement aux premiers.

On peut, par d'autres méthodes, étudier séparément

- les anticorps dirigés contre les spermatozoïdes
- et les anticorps dirigés contre le liquide séminal.

Il est nécessaire pour cela de séparer les deux constituants du sperme : on centrifuge le sperme entier à 4000 tours/minute pendant une demi-heure. On vérifie qu'il n'y a plus de spermatozoïdes dans le liquide séminal surnageant.

Le liquide séminal, séparé du culot de spermatozoïdes, peut être congelé en tube à hémolyse à - 30°C.

Le culot de spermatozoïdes est repris dans une quantité de sérum physiologique égale au volume de liquide séminal. On peut conserver les spermatozoïdes par congélation dans l'azote liquide.

Dans ce but, on rajoute une quantité égale de solution diluée de D M S O (diméthylsulfoxyde) et on congèle le mélange en paillettes de 0,5 ml dans l'azote liquide par paliers successifs.

2 - L'HÉMAGGLUTINATION PASSIVE

Destinée à étudier les anticorps dirigés contre les antigènes du liquide séminal, elle est réalisée avec des globules rouges de mouton formolés selon la technique de BEUTNER.

Ces hématies formolées sont revêtues de liquide séminal dilué au 1/8 dans les conditions décrites par SENET et PILLOT (1971).

Au préalable, les sérums à étudier et les sérums témoins ont été décomplémentés 20 minutes à 56°C et absorbés sur un culot de globules rouges de mouton formolés afin d'éliminer les anticorps anti-mouton. Ils sont testés aux dilutions suivantes : 1/5, 1/10, 1/50, 1/100.

La réaction est effectuée dans des plaques à godets pour microtitration.

On met en présence, par godet, 0,05 ml de dilution de sérum et 0,05 ml de suspension globulaire. Chacune des dilutions d'un sérum est étudiée, d'une part vis-à-vis d'hématies formolées revêtues de liquide séminal et, d'autre part, d'hématies formolées non revêtues, afin d'assurer la spécificité de la réaction.

Après deux heures d'incubation à la température du laboratoire, la lecture se fera à l'oeil nu, en appréciant l'intensité de la réaction.

Le tableau I donne un aperçu des réactions que nous avons pu réaliser chez nos 36 couples. Il montre que les trois réactions ont pu être pratiquées chez 21 couples seulement.

Tableau I

Spermagglutination	Hémagglutination passive	Immuno-fluorescence	Nombre de couples
●	●	●	21
●	●	○	1
○	●	●	9
●	○	●	1
●	○	○	1
○	●	○	2
○	○	●	1

● Test réalisé

○ Test non effectué

La spermagglutination n'a pas été réalisée dans 13 cas pour diverses raisons : sperme recueilli depuis trop longtemps, oligospermie importante, agglutination spontanée des spermatozoïdes.

Dans 3 cas seulement l'hémagglutination passive n'a pas été effectuée : dans ces 3 cas, l'hyperviscosité du liquide séminal a entraîné des réactions faussement positives.

L'immunofluorescence indirecte n'a pas été réalisée dans 4 cas pour deux types de raisons : azoospermie ou mauvaise conser-

vation des spermatozoïdes.

3 - L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

Elle étudie les anticorps dirigés contre les antigènes portés par les spermatozoïdes.

Eventuellement, on décongèle une paillette de spermatozoïdes dans 2 ml d'une solution contenant un volume de sérum humain de groupe AB et quatre volumes d'eau salée isotonique.

Les spermatozoïdes sont lavés cinq fois en sérum physiologique. Le culot est repris dans 0,5 ml de sérum physiologique et étalé sur lame. Les lames sont séchées et fixées pendant 10 minutes dans l'acétone portée à - 20°C.

Les sérums de l'homme et de la femme sont décomplémentés par un chauffage de 20 minutes à 56°C ; ils sont testés à trois dilutions : 1/10, 1/30 et 1/100. Chacune de ces dilutions recouvre l'étalement.

Un sérum témoin négatif connu et un sérum témoin positif connu sont utilisés pour chaque série de réactions.

On laisse incuber à 37°C pendant 30 minutes, puis les lames sont lavées dans un bain de sérum physiologique pendant 10 minutes.

Les lames sont ensuite recouvertes d'antiglobuline fluorescente et laissées 30 minutes à la température du laboratoire.

L'antiglobuline fluorescente utilisée est un sérum polyvalent anti-immunoglobuline humaine capable de reconnaître en particulier les IgG, les IgM et les IgA.

Le témoin positif que nous avons utilisé est un immun-sérum de lapin : la fixation de ces anticorps sera révélée par un sérum fluorescent anti-immunoglobulines de lapin. Les dilutions d'antiglobulines employées varient selon la marque et le lot.

Après cette deuxième incubation, les lames sont lavées 10 minutes en sérum physiologique, montées entre lame et lamelle, et examinées au microscope à éclairage ultraviolet.

4 - L'INHIBITION DE LA MIGRATION DES LEUCOCYTES

Cette réaction explore l'immunité à médiation cellulaire. Son principe repose sur le fait que les lymphocytes effecteurs, mis en présence de l'antigène contre lequel ils sont sensibilisés, libèrent divers facteurs diffusibles ; parmi ceux-ci, le facteur inhibant la migration des macrophages ou des leucocytes est le plus facile à mettre en évidence. Ainsi, lorsque les leucocytes totaux d'un individu (lymphocytes, granulocytes et monocytes) sont mis dans un milieu de culture liquide, ou mieux, semi-liquide, on observe au bout de 18 heures d'incubation un voile de migration dont on fait mesurer la surface. Si les leucocytes sont, dans ces mêmes conditions, mis en présence d'un antigène contre lequel le sujet est sensibilisé, le voile de migration est nettement plus petit.

La réaction est considérée comme positive pour un antigène donné (c'est-à-dire qu'il y a immunité cellulaire vis-à-vis de cet antigène) lorsque l'index de migration (déterminé par le rapport entre les aires de migration en présence ou en l'absence de l'antigène) est inférieur ou égal à 0,80.

Dans notre étude, la technique utilisée a été la méthode d'inhibition de la migration des leucocytes humains sous agarose. Elle nous a permis de rechercher l'immunité à médiation cellulaire chez

l'homme et chez la femme, vis-à-vis des antigènes du liquide séminal d'une part et des antigènes des spermatozoïdes (libérés par congélations-décongélations successives) d'autre part.

Malheureusement, pour diverses raisons, ce test n'a pu être effectué que chez 3 couples.

* ÉTUDE DES GROUPES ABO

Nous avons pu, grâce à cette étude, rechercher une éventuelle incompatibilité de groupe ABO et, surtout, doser les anticorps anti-A et anti-B chez la femme afin de mettre en évidence une immunisation anti-A ou anti-B.

CHAPITRE II

NOS RÉSULTATS

- I - Étude globale des résultats
- II - Étude comparative des méthodes
- III - Rapports avec la clinique

Dans un but de simplification, nous aurons surtout en vue les résultats de la recherche d'anticorps antisperme.

En effet, la comparaison des groupes ABO montre une incompatibilité de groupes dans 9 cas (dans 8 cas : femme 0 - homme A ; dans 1 cas : femme B - homme AB). Nous avons recherché chez eux la présence d'anticorps immuns anti-A et l'avons mise en évidence dans 4 cas. Précisons d'emblée que chez aucun de ces 4 couples des anticorps anti-sperme n'ont été trouvés. D'autre part, pour 3 d'entre-eux, nous n'avons aucun renseignement clinique. Il nous est donc très difficile d'apporter une quelconque contribution à la connaissance du rôle de l'incompatibilité théorique ou réelle ABO dans la stérilité.

Les résultats de la recherche d'anticorps antisperme seront analysés tout d'abord d'une manière globale. Dans un deuxième temps, nous comparerons entre-eux les résultats obtenus par les différentes méthodes. Enfin, nous étudierons les rapports existant entre les résultats de l'exploration immunologique d'une part et les éléments fournis par l'examen clinique et les investigations para-cliniques d'autre part.

I - ÉTUDE GLOBALE DES RÉSULTATS

Afin d'avoir une idée synthétique de nos 36 observations, nous avons fait figurer dans le tableau II les conclusions de l'examen clinique de l'homme et de la femme, du spermogramme, du test de HÜHNER, et de la recherche d'anticorps antisperme.

COUPLE N°	EXAMEN CLINIQUE CHEZ L'HOMME	SPERMOGRAMME	EXAMEN CLINIQUE CHEZ LA FEMME	TEST DE HÜHNER	RECHERCHE D'ANTICORPS ANTISPERME
1	Normal	Normal	Normal	★	Négative
2	Ectopie testiculaire opérée à l'âge de 10 ans	Oligospermie sévère	Normal	★	Négative
3	Normal	Oligospermie modérée	Normal	Déficient	Négative
4	—	—	—	—	Négative
5	—	—	—	—	Négative
6	Varicocèle opérée 1 an auparavant	Oligoasthénospermie	Normal	Déficient	Positive (auto-anticorps)
7	Normal	Oligospermie grave	Normal	★	Négative
8	Normal	Polyspermie	Normal	★	Négative
9	—	—	—	—	Négative
10	Opération pour hernie inguinale 15 ans avant	Asthénospermie modérée	Normal	Déficient	Négative
11	Normal	Oligoasthénospermie très sévère	Normal	★	Positive (auto-anticorps)
12	Normal	Normal	Normal	★	Positive (auto-anticorps)
13	Normal	Normal	Normal	★	Positive (auto-anticorps)
14	Normal	Oligotératospermie grave	Normal	★	Négative
15	Normal	Asthénospermie légère	Normal	Normal	Négative
16	Normal	Tératospermie polyspermie agglutinats	Normal	Normal	Négative

COUPLE N°	EXAMEN CLINIQUE CHEZ L'HOMME	SPERMOGRAMME	EXAMEN CLINIQUE CHEZ LA FEMME	TEST DE HÜHNER	RECHERCHE D'ANTICORPS ANTISPERME
17	Normal	Oligoasthé- nospermie très sévère	Normal	★	Négative
18	Atrophie testi- culaire unila- térale post- chirurgicale	Oligoasthé- nospermie sévère	Normal	Déficient	Négative
19	Normal	Asthéno- spermie très sévère agglutinats	Normal	★	Négative
20	Normal	Polyspermie	Normal	Normal	Négative
21	—	—	—	—	Négative
22	Normal	Normal	Normal	Déficient	Négative
23	Normal	Polyspermie	Normal		Positive (auto + allo - anticorps)
24	Normal	Normal	Normal	Normal	Négative
25	—	—	—	—	Négative
26	—	—	—	—	Négative
27	Normal	Agglutinats	Normal	Déficient	Négative
28					Négative
29	Normal	Azoospermie sécrétoire	Normal	★	Négative
30	—	—	—	—	Négative
31	Normal	Normal	Normal	Normal	Négative
32					Négative
33	Normal	Normal	Normal	★	Négative
34	Varicocèle	Oligoasthéno térato- spermie	Normal	★	Négative
35	Normal	Normal	Normal	Normal	Négative
36	—	—	—	—	Négative

Rappelons tout d'abord que 10 dossiers n'ont pu nous être communiqués : nous manquons d'information clinique précise à leur sujet.

D'autre part, dans 8 cas, le test de HÜHNER a été irréalisable en raison des anomalies très importantes du spermogramme.

Enfin, en ce qui concerne la recherche des anticorps antisperme, nous avons considéré celle-ci comme positive lorsqu'au moins un des tests pratiqué était positif.

Ce tableau montre la présence d'auto-anticorps anti-sperme dans 5 cas et celle d'allo-anticorps dans 1 cas (dans ce dernier couple, l'homme et la femme avaient tous deux des anticorps antisperme).

Dans les cas où il a été pratiqué, le test d'inhibition de la migration des leucocytes a été négatif.

II - ÉTUDE COMPARATIVE DES MÉTHODES

Lorsqu'on considère d'une manière détaillée les résultats des trois méthodes que nous avons pratiquées sur les 72 sérums, il est troublant de constater que dans aucun cas, deux réactions sont positives en même temps, comme le montre le tableau III.

La réaction d'immunofluorescence est l'une des plus sensible en immunologie. De plus, lorsque des anticorps, quels qu'ils soient (agglutinants, cytotoxiques, précipitants), se fixent sur le spermatozoïde, l'immun-sérum fluorescent polyvalent anti-immunoglobuline que nous avons utilisé aurait dû les révéler. On ne peut donc que s'étonner de la voir positive dans 2 cas seulement. Dès lors,

que doit-on penser des 4 cas négatifs en immunofluorescence et positifs dans l'une des deux autres méthodes ? S'agit-il d'anticorps d'une classe particulière non reconnus par notre immun-sérum, ou bien de facteurs non immunoglobuliniques agglutinant les spermatozoïdes ou les hématies revêtues de liquide séminal ? Il est bien difficile de se prononcer.

Tableau III

SPERMAGGLUTINATION	HEMAGGLUTINATION PASSIVE	IMMUNO-FLUORESCENCE	NOMBRE DE SERUMS ETUDIES
-	-	-	66
+	-	-	3
-	-	+	2
-	+	-	1
+	+	-	0
-	+	+	0
+	-	+	0
+	+	+	0

Lorsqu'on considère les couples, les tableaux IV, V et VI montrent le détail des résultats obtenus chez l'homme et chez la femme en fonction de la technique utilisée.

Ainsi que nous l'avons déjà souligné, nous pouvons noter la présence chez un même couple de spermagglutinines à la fois chez

l'homme et chez la femme : il y a tout lieu de penser qu'il s'agit là d'une coïncidence.

Tableau IV

RECHERCHE DE SPERMAGGLUTININES		NOMBRE DE CAS
dans le sérum de l'homme	dans le sérum de la femme	
-	-	20
+	-	1
-	+	0
+	+	1

Tableau V

RECHERCHE PAR HEMAGGLUTINATION PASSIVE D'ANTICORPS ANTI-LIQUIDE SEMINAL		NOMBRE DE CAS
dans le sérum de l'homme	dans le sérum de la femme	
-	-	33
+	-	1
-	+	0
+	+	0

Tableau VI

RECHERCHE PAR IMMUNOFLOUORESCENCE D'ANTICORPS ANTI-SPERMATOZOÏDES		NOMBRE DE CAS
dans le sérum de l'homme	dans le sérum de la femme	
-	-	30
+	-	2
-	+	0
+	+	0

III - RAPPORTS AVEC LA CLINIQUE

Dans la mesure où nous avons surtout trouvé des auto-anticorps antisperme parmi nos couples étudiés, il est logique de se demander s'il existe un rapport entre la présence de ces auto-anticorps et une anomalie quelconque du spermogramme : le tableau VII en fournit les résultats.

Il est évident que nous n'avons considéré ici que les cas de présence d'anticorps antisperme chez l'homme uniquement ; d'autre part, nous avons étudié la corrélation avec le spermogramme seulement, car celui-ci a été anormal chaque fois qu'un antécédent de lésion organique génitale a été relevé chez le malade.

Tableau VII

26 HOMMES	SPERMOGRAMME [○] NORMAL	SPERMOGRAMME PATHOLOGIQUE
Absence d'anticorps	6	15
Présence d'anticorps	2	3

Bien que le nombre de cas soit faible, on peut noter l'absence de corrélation étroite entre la présence d'auto-anticorps et une anomalie du spermogramme. En effet, on retrouve des anticorps dans 1/4 des cas avec spermogramme normal, et dans 1/6 des cas avec spermogramme pathologique.

On peut également rechercher une éventuelle corrélation entre la présence d'anticorps antisperme (allo et auto-anticorps) et une déficience du test de HÜHNER.

Le tableau VIII montre les résultats obtenus chez 18 couples, parmi lesquels sont inclus les 8 cas où il n'a pas été jugé utile d'effectuer le test de HÜHNER en raison des anomalies importantes du spermogramme.

Tableau VIII

18 COUPLES	TEST de HÜHNER NORMAL	TEST de HÜHNER DEFICIENT	TEST de HÜHNER NON EFFECTUE POUR ANOMALIES DU SPERMOGRAMME
Absence d'anticorps	3	5	7
Présence d'anticorps	0	2	1

Ici aussi, le faible nombre de cas ne permet pas de trancher. Cependant, il est troublant de constater que les 3 couples possédant des anticorps se trouvent parmi ceux présentant un test de HÜHNER déficient ou bien parmi ceux chez lesquels le test de HÜHNER n'a pas été jugé utile.

Enfin, pour terminer cette étude concernant les corrélations pouvant exister entre l'étude immunologique et l'étude clinique, nous avons cru utile de détailler ici les observations des 5 couples qui présentent des anticorps antisperme :

COUPLE N° 11

• Chez la femme : l'ensemble des explorations cliniques

et paracliniques est normal.

* Chez l'homme : on ne remarque pas d'antécédent particulier (en dehors d'une surdité survenue en 1970).

L'examen clinique génital est normal.

Le spermogramme : une oligoasthénospermie très sévère à 1 200 000 spermatozoïdes par millilitre avec une mobilité réduite à 5 % à la première heure.

Le caryotype est normal.

En raison de l'importance des anomalies du spermogramme, il n'a pas été jugé utile sur le plan diagnostique de pratiquer le test de HÜHNER.

* Sur le plan immunologique :

- o il n'y a pas d'incompatibilité ABO,
- o il existe des auto-anticorps anti-spermatozoïdes (chez l'homme) mis en évidence par immunofluorescence indirecte.

* Dans cette observation, on peut relier directement la stérilité à l'oligoasthénospermie. L'origine de celle-ci est par contre plus difficile à établir ; est-elle due à la présence d'auto-anticorps ? Il est difficile de l'affirmer puisque, d'une part, les anticorps révélés par l'immunofluorescence indirecte sont sûrement des immunoglobulines et que, d'autre part, le test d'immunofluorescence directe, mettant en présence les spermatozoïdes du sujet et l'antiglobuline fluorescente, est négatif : ceci traduit le fait que les spermatozoïdes, tout au moins ceux étudiés, n'étaient pas sensibilisés in vivo par des anticorps. Ceci soulève un problème plus général : celui de la coexistence d'auto-anticorps et d'auto-antigènes ; dans certains cas, il n'y a pas in vivo de réaction antigène-anticorps (par manque d'avidité par exemple) ; dans d'autres cas, les auto-anticorps réagissent avec l'antigène et le

détruisent : seuls subsistent les antigènes sur lesquels les anticorps ne se sont pas fixés.

[COUPLE N° 12]

* Chez la femme, il s'agit d'une stérilité secondaire, il y a eu deux grossesses lors d'un premier mariage.

L'examen clinique et les explorations paracliniques sont tout à fait normaux.

* Chez l'homme : il n'existe pas d'antécédent pathologique.

Trois spermogrammes successifs ont été normaux, avec en particulier un nombre de spermatozoïdes oscillant entre 130 et 140 millions par millilitre.

Par contre, le test de HÜHNER a été déficient.

* Du point de vue immunologique :

- il y a une compatibilité ABO
- il existe des auto-anticorps anti-spermatozoïdes; révélés par immunofluorescence indirecte dans le sérum de l'homme.

* Dans cette observation, le seul facteur de stérilité pouvant être retenu est l'incapacité des spermatozoïdes à pénétrer dans la glaire cervicale (révélée par le test de HÜHNER). Contrairement à l'observation précédente, la présence d'auto-anticorps paraît être sans relation avec le spermogramme, et d'autant plus que le test d'immunofluorescence direct est négatif. Mais on ne peut pas écarter de manière formelle l'éventualité d'une intervention de ces auto-anticorps dans la déficience du test de HÜHNER.

COUPLE N° 23

* Chez la femme : les explorations cliniques et paracliniques ont été normales.

* Chez l'homme : on ne retrouve aucun antécédent pathologique.

L'examen clinique génital est normal.

Le spermogramme montre une polyspermie à 350 millions de spermatozoïdes par millilitre avec une mobilité normale.

Le test de HÜHNER n'a malheureusement pas été fait.

* Sur le plan immunologique :

- il n'existe pas d'incompatibilité ABO;
- à la fois chez la femme et chez l'homme, une spermagglutinine a été mise en évidence dans le sérum.

* Dans cette observation, on ne peut rattacher la stérilité à aucune cause précise, sinon la polyspermie : ceci est en grande partie dû au fait que le test de HÜHNER n'a pas été pratiqué. De plus, cette observation pose le problème des relations entre l'existence d'auto-spermagglutinines et celle d'une polyspermie. On sait en effet que dans certains cas des auto-anticorps peuvent provoquer une facilitation immunologique : en se fixant sur l'antigène, l'anticorps facilitant, ne fixant pas le complément, protège la cellule portant l'antigène.

COUPLE N° 6

* Chez la femme : l'ensemble des explorations cliniques et paracliniques est normal.

* Chez l'homme : on note dans les antécédents un varicocèle opéré en 1974.

Le spermogramme, effectué 6 mois plus tard, montre une oligoasthénospermie.

Le test de HÜHNER est déficient.

* Du point de vue immunologique, on note :

- une incompatibilité théorique ABO sans immunisation de la femme ;
- la présence chez l'homme d'un auto-anticorps anti-liquide séminal, révélé par l'hémagglutination passive.

* Ici, deux facteurs, pouvant eux-mêmes être reliés entre eux, peuvent être à l'origine de la stérilité : l'oligoasthénospermie et l'incapacité des spermatozoïdes à pénétrer dans la glaire cervicale. L'auto-anticorps anti-liquide séminal peut intervenir directement ou indirectement dans la constitution de ces deux facteurs (suivant les mécanismes que nous avons évoqués au chapitre précédent).

COUPLE N° 13

Nous n'avons pu retrouver aucun renseignement clinique concernant ce couple.

* Sur le plan immunologique :

- il y a une incompatibilité ABO ;
- une spermagglutinine a été retrouvée dans le sérum de l'homme.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Ayant préféré discuter et commenter nos résultats positifs d'une manière individuelle, nous pouvons aborder ici un certain nombre de points d'ordre plus général.

Le premier point concerne la fréquence respective des auto-anticorps et des allo-anticorps antisperme. Nous avons vu que la fréquence de l'allo-immunisation antisperme était très diversement appréciée (21, 24, 33, 54). Par contre, les auto-anticorps n'ont pas été souvent systématiquement recherchés : ils l'ont été surtout dans des cas d'azoospermie, d'oligospermie ou de spermes auto-agglutinants (7, 9, 19, 36, 40, 53, 69). Peu d'études ont porté simultanément sur l'homme et la femme. Il nous paraît intéressant de rappeler ici les résultats de HUSTED et HJORT (32) portant sur 207 hommes et 190 femmes donneurs de sang ; ces auteurs ont montré que la fréquence des anticorps antisperme était plus grande chez l'homme que chez la femme :

- par spermagglutination : 4 % chez l'homme et 0,5 % chez la femme,

- par immunofluorescence : 10 % chez l'homme ; 3 % chez la femme.

On peut rapprocher ces résultats des nôtres avec cependant deux réserves :

- notre étude est beaucoup plus modeste ;
- elle a porté sur des couples stériles.

Le deuxième point concerne le choix des méthodes de recherche des anticorps antisperme. Ce problème très difficile à résoudre mérite une place particulière : il est certain qu'on se montre trop exigeant en réclamant la positivité de plusieurs réactions pour conclure à l'existence d'anticorps antisperme. A l'inverse, il est dangereux de n'utiliser qu'une seule méthode car, nous l'avons vu, les anticorps antisperme ont des propriétés sérologiques très diverses. C'est pourquoi, il nous paraît raisonnable d'associer la méthode de spermagglutination mettant en oeuvre le sperme entier à, d'une part, une méthode comme l'hémagglutination passive permettant de mettre en évidence les anticorps anti-liquide séminal et, d'autre part, une méthode permettant de révéler les anticorps dirigés contre les spermatozoïdes, comme d'immunofluorescence indirecte ou la réaction de cytotoxicité. Mais, même dans ces conditions, on ne doit pas s'attendre à observer fréquemment la positivité de ces trois réactions simultanément : il faut savoir qu'en raison du polymorphisme des anticorps anti-sperme, l'une d'entre-elles seulement peut être positive.

Notre expérience de la recherche de l'immunité à médiation cellulaire antisperme par le test d'inhibition de la migration des leucocytes humains, si elle ne permet pas d'apporter d'éléments sur l'existence de la réponse cellulaire, a au moins le mérite de démontrer que cette recherche est réalisable en pratique.

Nous n'avons pas pu non plus apporter d'éléments de discussion sur le rôle de l'incompatibilité ABO dans la stérilité. Il nous paraît cependant logique de penser que toutes les études portant sur ce point particulier devraient prendre en considération la recherche des anticorps immuns anti-A ou anti-B dans le sérum et dans les sécrétions génitales.

Quant au rôle de l'immunisation antisperme dans la stérilité et ses éventuelles conséquences thérapeutiques, il nous paraît raisonnable de conclure avec PILLOT et coll. (54) que cette immunisation serait responsable plutôt d'une diminution de la fécondité

que d'une véritable stérilité.

Ainsi, sur divers points tels que la méthodologie de l'immunité antisperme, le rôle respectif de l'auto-immunité et de l'allo-immunité antisperme, la conduite à tenir devant une stérilité d'origine indéterminée, la conduite thérapeutique, notre modeste travail a soulevé plus de problèmes qu'il n'a pu en résoudre.

Vu le président le 28.05.75

[Signature]

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 28.05.75
Le Président de l'Université Paul-Sabatier

L. BARENG.

[Signature]

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANSBACHER R., MANARANG PANGAN S., SRIVANABOON S.
Sperm antibodies in infertile couples
Fert. Steril., 1971, 22, 298-302
- 2 - ANSBACHER R., KEUNG YEUNG K., BEHRMAN S.J.
Clinical significance of sperm antibodies in infertile couples
Fert. Steril., 1973, 24, 305-308
- 3 - BEHRMAN S.J.
Agglutinins, antibodies and immune reactions
Clin. Obstet. Gynecol., 1965, 8, 91-99
- 4 - BEHRMAN S.J., BUETTNER JANUSH J., HEGLER R., GERSHOWITZ H., TOW W.A.
ABO (H) blood incompatibility as a cause of infertility
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1965, 8, 91-99
- 5 - BEHRMAN S.J., NAKAYAMA M.D.
Antitestis antibody : its inhibition of pregnancy
Fert. Steril., 1965, 16, 37-44
- 6 - BELAISH J.
Immunologie et stérilité
Presse Méd., 1966, 74, 49, 2557
- 7 - BELAISH J.
Les spermatozoïdes auto-agglutinants
Rev. Fr. Gynecol., 1973, 68, 12, 729-733
- 8 - BOETTCHER B.
Human ABO blood group antigens on spermatozoa from secretors
and non secretors
J. Reprod. Fert., 1965, 9, 267-268

- 9 - BOETTCHER B., KAY D.J.
Spermagglutinins in human sera
J. Reprod. Fert., 1971, 24, 127-128
- 10 - COHEN J.
Immunological factors and unexplained sterility
Acta Eur. Fert., 1969, 1, 193, 193-229
- 11 - COHEN J., PILLOT J.
Stérilités inexpliquées et mécanismes immunologiques
Presse Méd., 1969, 77, 1033-1034
- 12 - DAHBAR J.
8ème congrès mondial de stérilité et fertilité
Buenos Aires, 1974
- 13 - DAVAJAN V., KUNIKATE G.M.
Fractionnal in vivo and in vitro examination of post coital
cervical mucus in the human
Fert. Steril., 1969, 20, 197-210
- 14 - DAVAJAN V., NAKAMURA R.M., SAGA M.
Role of immunology in the infertile human
Biol. Reprod., 1972, 6, 443-461
- 15 - DUKES C.D., FRANKLIN R.
Sperm agglutinins and human infertility female
Fert. Steril., 1968, 19, 263-267
- 16 - EDWARDS R.G.
Immunological aspects of infertility
Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, 25-26
- 17 - EDWARDS R.G., FERGUSON L.C., COOMBS R.R.A.
Blood group antigens on human spermatozoa
J. Reprod. Fert., 1964, 7, 153-161

18 - EYQUEM A., D'ALMEIDA M.

Recherche des réactions immunitaires au cours des stérilités masculines et féminines

Feuill. Biol., 1974, XV, 76, 67-89

19 - FJALLBRANT B.

Studies on sera from men with sperm antibodies

Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1969, 131-146

20 - FJALLBRANT B.

Cervical mucus penetration by human spermatozoa with anti-spermatozoal antibodies from rabbit and man

Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1969, 48, 71-84

21 - FRANKLIN R., DUKES C.D.

Further studies of sperm-agglutinating antibody and unexplained infertility

J. Amer. Med. Ass., 1964, 190, 682-683

22 - FREUND J., LIPTON M.M., THOMPSON G.E.

Aspermatogenesis in the guinea pig induced by testicular tissue and adjuvants

J. Exp. Med., 1953, 97, 711-725

23 - GERSHOWITZ H., BEHRMAN S.J., NEEL J.V.

Hemagglutinins in uterine secretions

Science, 1958, 128, 719-720

24 - GLASS R.H., VAIDYA R.A.

Sperm agglutinating antibodies in infertile women

Fert. Steril., 1970, 21, 657-661

25 - HALPERN B., NGUYEN K., ROBERT B.

Etude immunologique d'un cas exceptionnel de sensibilisation spontanée au semen humain

C.R. Acad. Sci. Paris, 1964, 259, 13, 2025-2026

- 26 - HAMERLYNCK J., RUMKE P.
A test for the detection of cytotoxic antibodies to spermatozoa in man
J. Reprod. Fert., 1968, 17, 191-194
- 27 - HANAFIAH M.J., EPSTEIN J.A., SOBRERO A.J.
Sperm-agglutinating antibodies in 236 infertile couples
Fert. Steril., 1972, 23, 7, 493-497
- 28 - HEKMAN A., RUMKE P.
Antigens of seminal plasma
Fert. Steril., 1969, 20, 312-323
- 29 - HJORT T., HANSEN K.B.
The detection of different spermatozoal antibodies and their occurrence in normal and infertile women
Clin. Exp. Immunol., 1971, 8, 9-23
- 30 - HJORT T., HUSTED S., LINNET JEPSEN P.
The effect of testis biopsy on autosensitization against spermatozoal antigens
Clin. Exp. Immunol., 1974, 18, 201-212
- 31 - HULKA J.F., OMRAN K.F.
The uterine cervix as a potential local antibody secretor
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1969, 104, 3, 440-442
- 32 - HUSTED S., HJORT T.
Comparison of the occurrence of spermatozoal antibodies in male and female blood donors
Clin. Exp. Immunol., 1974, 17, 61-69
- 33 - ISOJIMA S.
Sperm immobilizing antibody in women
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1972, 112, 200-207

34 - ISRAELTAM D.M.

The incidence of sperm agglutinating antibodies in the serum
of infertile women

Fert. Steril., 1969, 20, 275-278

35 - KJESSLER S.

Excerpta medica - 7th Congress Fertility and Sterility,
Tokyo, 1971

36 - KOLK A.H.J., TALMA S., RUMKE P.

Auto-antigens of human spermatozoa

Clin. Exp. Immunol., 1974, 16, 63-76

37 - KOLODNY R.C., KOEHLER B.C., TORO G., MASTERS W.H.

Sperm-agglutinating antibodies and infertility

Obstet. Gynecol., 1971, 38, 576-582

38 - KUNIKATE G., DAVAJAN V.

A new method of evaluating infertility due to cervical mucus-
spermatozoa incompatibility

Fert. Steril., 1970, 21, 706-714

39 - LANDSTEINER K.

Zbl. Bakt., 1899, 25, 546

40 - LE LORIET G., SALAT S., ROTMAN J.

Auto-immunisation : cause possible d'azoospermie

Presse Méd., 1970, 78, 21

41 - LI T.S., BEHRMAN S.J.

The sperm and seminal plasma specific antigens of human semen

Fert. Steril., 1970, 21, 565-573

42 - METCHNIKOFF E.

Etude sur la résorption des cellules

Ann. Inst. Pasteur, 1899, 13, 737-770

- 43 - MORIN P., CHOUKROUN J., LEBEL, HAMELIN R., NICOLAS J.
Fécondité et facteurs immunologiques. Dédutions thérapeutiques
Bull. Fed. Soc. Gynecol. Obstet. Langue Fr., 1968, 20, 409-411
- 44 - OHAYON E.
Maladie hémolytique du nouveau-né liée à l'immunisation
maternelle par les antigènes A et B
Thèse Médecine, Toulouse, 1967, N°88
- 45 - OHAYON E., DUCOS J.
Incompatibilité foeto-maternelle aux facteurs sanguins A et B
et sélection naturelle
Monographie du Centre d'Hémostase du C.N.R.S. de Toulouse,
1968, éd. HERMANN
- 46 - PALMER R.
Les stérilités par insuffisance de pénétration spermatique,
leur traitement par une modification du mucus cervical
Rev. Méd., 1961, 267
- 47 - PALMER R.
Stérilité conjugale
Encyclopédie Médico Chirurg. Gynecol., 1964, 4, 739 A 10
- 48 - PALMER R., ALMEIDA M.
Les stérilités immunologiques
Concours Méd., 1970, 92, 16, 3572-3577
- 49 - PARISH W.E., WARD A.
Studies of cervical mucus and serum from infertile women
J. Obstet. Gynecol. Brit. Common., 1968, 75, 1089-1100
- 50 - PARISH W.E., CARRON BROWN J.A., RICHARDS C.B.
The detection of antibodies to spermatozoa and to blood
group antigens in cervical mucus
J. Reprod. Fert., 1967, 13, 469-483

51 - PERLOFF W.H., STEINBERGER E.

In vitro penetration of cervical mucus by spermatozoa
Fert. Steril., 1963, 14, 231-236

52 - PERLOFF W.H., STEINBERGER E.

In vivo survival of spermatozoa in cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1964, 88, 439-442

53 - PHADKE A.M., PADUKONE K.

Presence and significance of auto-antibodies against spermatozoa
in the blood of men with obstructed vas deferens
J. Reprod. Fert., 1964, 7, 163-170

54 - PILLOT J., COHEN J., KRULIK D.

Recherches sur l'immunisation des femmes vis-à-vis des sperma-
tozoïdes comme cause de stérilité
Pathol. Biol., 1973, 21, 69-75

55 - QUINLIVAN W.L.G.

The specific antigens of human seminal plasma
Fert. Steril., 1969, 20, 58-66

56 - RUMKE P.

Sperm antibodies and their action upon spermatozoa
Ann. Inst. Pasteur, 1970, 148, 525-528

57 - SCHWIMMER W.B., USTAY K.A., BEHRMAN S.J.

An evaluation of immunologic factors of infertility
Fert. Steril., 1967, 18, 167-180

58 - SCHWIMMER W.B., USTAY K.A., BEHRMAN S.J.

Sperm-agglutinating antibodies and decreased fertility in
prostitutes
Obstet. Gynecol. Survey, 1968, 23, 195-197

59 - SHULMAN S.

Immunologic barriers to fertility
Obstet. Gynecol. Survey, 1972, 27, 553-595

60 - SOKOLOVSKAYA I.

Experimental studies on reproduction by immunological methods
Varna Bulgarian Acad. Sci. Press, 1967, 63

61 - SOLISH G.I.

Distribution of ABO isohemagglutinins among fertile and infertile women

J. Reprod. Fert., 1969, 18, 459-474

62 - SOLISH G.I., GERSHOWITZ H., BEHRMAN S.J.

Occurrence and titers of isohemagglutinins in secretions of the human uterine cervix

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 108, 645-649

63 - SOUTHAM A.L.

Clinical significance of antibodies to spermatozoa and seminal plasma

J. Reprod. Fert., 1963, 5, 458

64 - TYLER A., TYLER E.T., DENNY P.C.

Concepts and experiments in immuno-reproduction

Fert. Steril., 1967, 18, 153-166

65 - VOISIN G., DELAUNAY A., BARBER M.

Sur des lésions testiculaires provoquées chez le cobaye par iso et auto sensibilisation

Ann. Inst. Pasteur, 1951, 81, 48-63

66 - VOISIN G.A., TOULLET F.

Etude sur l'orchite aspermatogénétique auto-immune et les auto-antigènes de spermatozoïdes chez le cobaye

Ann. Inst. Pasteur, 1968, 114, 727-755

67 - WEIL A.J., RODENBURG J.M.

The seminal vesicle as the source of the spermatozoa-coating antigen of seminal plasma

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 109, 567-570

68 - WILSON L.

Sperm-agglutinins in human semen and blood

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 85, 652-655

69 - WILSON L.

Sperm-agglutination due to auto-antibodies

Fert. Steril., 1956, 7, 262-267

70 - L'OVULATION

Colloque pour la Société Nationale pour l'étude de la stérilité,
1969, 1er Vol., Ed. Masson

